

Aus dem Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dennis Nowak

Zytostatika-Belastung des klinischen Personals durch stationäre Krebspatienten

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Michael Koller

aus München

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:

Prof. Dr. med. D. Nowak

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. Ludwig Meyer

Prof. Dr. Franz Worek

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dr. rer. nat. R. Schierl

Dekan:

Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung:

04.04.2019

Inhaltsverzeichnis

1. Abbildungsverzeichnis.....	5
2. Tabellenverzeichnis.....	7
3. Abkürzungsverzeichnis.....	8
4. Einleitung	9
4.1 Zytostatika in der Tumorthherapie.....	10
4.2 Zytostatika als Gefahrstoffe im stationären Klinikbetrieb	13
5. Zielsetzung	15
6. Pharmakologischer Hintergrund der in der Studie untersuchten Zytostatika.....	16
7. Methoden.....	20
7.1 Teilnehmende Kliniken und Probandenrekrutierung	20
7.2 Wischproben	21
7.2.1 Wischtechnik.....	22
7.2.2 Analytische Auswertung der Wischproben	23
7.3 Urinproben	24
7.3.1 Analytische Auswertung der Urinproben	25
7.4 Fragebogen	26
7.5 Statistische Auswertung	26
8. Ergebnisse	27
8.1 Deskriptive Auswertung der Fragebögen der Klinik A und Klinik B	27
8.2 Wisch- und Urinprobenergebnisse insgesamt	32
8.3 Ergebnisse Klinik A	33

8.3.1 Wischproben Klinik A	33
8.3.2 Urinproben	40
8.4 Ergebnisse Klinik B	43
8.4.1 Wischproben Klinik B	43
8.4.2 Urinproben	45
8.5 Einteilung der Wischproben nach unterschiedlichen Bereichen	46
8.6 Wischprobenergebnisse Klinik A und B im Wochenverlauf	52
8.6.1 Wischproben der Klinik A im Wochenverlauf	52
8.6.2 Wischproben der Klinik B im Wochenverlauf	55
9. Diskussion.....	57
9.1 Diskussion der Methoden	57
9.2 Diskussion der Wischproben-Ergebnisse.....	58
9.3 Diskussion der Urinproben des stationären Personals	61
9.4 Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien	65
10. Zusammenfassung	70
11. Literaturverzeichnis.....	72
12. Anhang	77
12.1 Fragebogen Mitarbeiter	77
12.2 Fragebogen Patienten	80
13. Danksagung	81

1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2014	9
Abbildung 2: Metabolisierung und Ausscheidung von 5-FU.....	16
Abbildung 3: Strukturformeln der verschiedenen Platinverbindungen	17
Abbildung 4: Metabolisierung und Ausscheidung von CP.....	18
Abbildung 5: Überblick einzelner Wischorte	21
Abbildung 6: Prozentualer Anteil der in der Studienwoche verabreichten Zytostatika Klinik A..	28
Abbildung 7: Prozentualer Anteil der in der Studienwoche verabreichten Zytostatika Klinik B..	28
Abbildung 8: Kontamination der Zytostatika-Ablagefläche im Verlauf der Studienwoche in Klinik A	34
Abbildung 9: Kontamination der Infusionsständer im Zytostatika-Raum im Verlauf der Studienwoche in Klinik A	35
Abbildung 10: Kontamination des Bedienfeldes der Infusomaten im Zytostatika-Raum im Verlauf der Studienwoche in Klinik A.....	36
Abbildung 11: Kontamination der Patientenwaage im Verlauf der Studienwoche in Klinik A	36
Abbildung 12: Kontamination des Bodens vor dem Zytostatika-Raum im Verlauf der Studienwoche in Klinik A.....	37
Abbildung 13: Kontamination des Steckbeckenspülers im Verlauf der Studienwoche in Klinik	38
Abbildung 14: Ergebnisse der Hautwischproben von Patienten nach CP-Infusion in Klinik A...	39
Abbildung 15: Beprobung von Handschuhpaaren in Klinik A.....	40
Abbildung 16: Platingehalt im Urin des Probanden Y	41
Abbildung 17: Kontamination der Zytostatika-Ablagefläche im Verlauf der Studienwoche in Klinik B	43
Abbildung 18: Kontamination des Steckbeckenspülers im Verlauf der Studienwoche in Klinik	44
Abbildung 19: 5-FU-Kontamination der einzelnen Bereiche im Wochenverlauf in Klinik A.....	48

Abbildung 20: Pt-Kontamination der einzelnen Bereiche im Wochenverlauf in Klinik A.....	49
Abbildung 21: CP-Kontamination der einzelnen Bereiche im Wochenverlauf in Klinik A	50
Abbildung 22: 5-FU-Kontamination der einzelnen Bereiche im Wochenverlauf in Klinik B.....	51
Abbildung 23: Pt-Kontamination der einzelnen Bereiche im Wochenverlauf in Klinik B.....	52
Abbildung 24: 5-FU-Kontamination mit Perzentilen in Klinik A.....	53
Abbildung 25: Pt-Kontamination mit Perzentilen in Klinik A	54
Abbildung 26: CP-Kontamination mit Perzentilen in Klinik A.....	54
Abbildung 27: 5-FU-Kontamination mit Perzentilen in Klinik B.....	55
Abbildung 28: Pt-Kontamination mit Perzentilen in Klinik B	56
Abbildung 29: Übersicht der Urinproben-Ergebnisse der Probanden in Klinik A.....	62
Abbildung 30: Übersicht der Urinproben-Ergebnisse in Klinik A im Wochenverlauf.....	63
Abbildung 31: Übersicht der Urinproben-Ergebnisse der Probanden in Klinik B.....	64

2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der antineoplastisch wirksamen Substanzen.....	12
Tabelle 2: Menge und Anzahl der in der Studie untersuchten Zytostatika.....	30
Tabelle 3: Anwenden persönlicher Schutzmaßnahmen in Klinik A.....	31
Tabelle 4: Anwenden persönlicher Schutzmaßnahmen in Klinik B.....	31
Tabelle 5: Überblick der erhobenen Wischproben.....	32
Tabelle 6: Ergebnisse der Urinproben von Zytostatika-Patienten Klinik A.....	42
Tabelle 7: Ergebnisse der Urinproben der Zytostatika-Patienten in Klinik B.....	45
Tabelle 8: Übergeordnete Bereiche der Wischproben.....	47
Tabelle 9: Überblick der Flächenkontamination.....	60
Tabelle 10: Flächenkontamination der Tageskliniken im Vergleich zu unserer Studie.....	69

3. Abkürzungsverzeichnis

RKI	Robert-Koch-Institut
i.v.	Intravenös
5-FU	5-Fluorouracil
Pt	Platin
CP	Cyclophosphamid
IF	Ifosfamid
FBAL	α -Fluoro- β -Alanin
cm ²	Quadratzentimeter
pg	Pikogramm
ng	Nanogramm
GC-MS/MS	Gaschromatographie/Massenspektrometrie
LOD	Limit of detection (Nachweisgrenze)
Perz.	Perzentile
n	Anzahl der Proben
WP	Wischproben
FOLFOX	Chemotherapie-Schema bestehend aus Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin

4. Einleitung

Das Robert Koch-Institut (RKI) veröffentlicht alle 2 Jahre den Bericht „Krebs in Deutschland“ und informiert über die aktuelle epidemiologische Entwicklung des Krebsleidens in Deutschland [1]. Laut aktuellem Bericht, der in der 11. Auflage im Jahr 2017 erschienen ist, erkrankten im Jahr 2014 etwa 476.000 Personen neu an Krebs (davon 249.160 Männer und 226.960 Frauen).

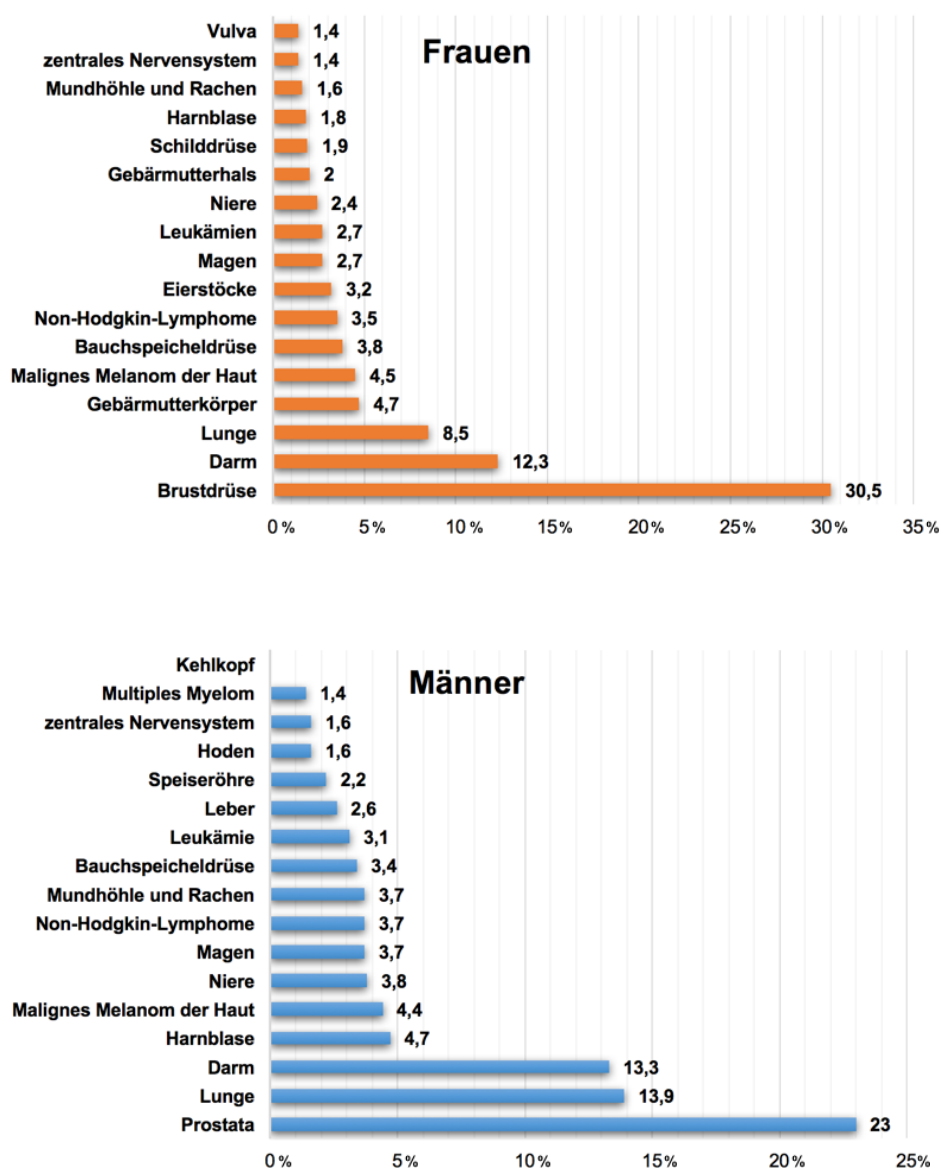


Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2014 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs) [1]

Männer erkrankten überwiegend am Prostatakarzinom (23,0%), bei Frauen hingegen war die häufigste Tumorlokalisation mit 30,5% die Brustdrüse (siehe Abbildung 1).

Aufgrund wirksamerer Therapien und sensitiverer Diagnostik-Methoden hat sich die Überlebenswahrscheinlichkeit von Krebspatienten in den letzten 30 Jahren stark verbessert und wird in den nächsten Jahren weiter ansteigen. Zeitgleich prognostiziert das RKI einen Anstieg der Neuerkrankungen von malignen Tumoren.

Tumore (auch Neoplasie, Geschwulst) gehören zu der Gruppe der Erkrankungen, die mit einer unkontrollierten Zellteilung einhergehen. Im klinischen Alltag werden diese Zellwucherungen in maligne und benigne Tumore unterteilt. Letztere sind meistens nicht behandlungsbedürftig, müssen jedoch beobachtet werden, da sie maligne entarten können. Maligne Tumorerkrankungen müssen hingegen therapiert werden, da sie gesundes Gewebe verdrängen und in andere Organe metastasieren können. Die Zellteilung läuft in Tumorzellen unkontrolliert ab, da die genetische Steuerung entweder beeinträchtigt oder defekt ist. Die Regulation des Wachstums und der Zellteilung beruht auf einem komplexen Mechanismus. Vereinfacht lässt sich sagen, dass es sowohl zellteilungsfördernde Gene (Protoonkogene), als auch zellteilungshemmende Gene (Tumorsuppressorgene) gibt. Durch mannigfaltige Ursachen können sich diese - auf der DNA befindlichen - Wächtergene verändern und zu einer malignen Entartung führen.

Maligne entartete Zellen weisen folgende Eigenschaften auf: Apoptoseresistenz, keine Reaktion auf externe Wachstumssignale, Selbststeuerung der Wachstumssignale, Invasion und Metastasierung, unbegrenztes Replikationspotential, eigene Angiogenese [2].

4.1 Zytostatika in der Tumorthherapie

In der Tumorthherapie werden unter anderem Zytostatika verabreicht. Diese Substanzen verhindern über verschiedenste Mechanismen die Zellteilung. Maligne entartete Zellen weisen eine erhöhte Zellteilungsrate auf und haben, im

Vergleich zu gesunden Körperzellen, weniger Reparaturmechanismen, um die durch Zytostatika verursachten Schäden zu bekämpfen [3]. Dieser Unterschied ermöglicht es, Tumorzellen durch eine zytostatische Therapie Schaden zuzufügen und so einer weiteren Ausbreitung des Tumors entgegenzuwirken. Da Zytostatika die Stoffwechselvorgänge aller Körperzellen unspezifisch hemmen, kommt es zu erheblichen Nebenwirkungen, die jedoch im Hinblick auf das therapeutische Ziel in Kauf genommen werden. Vor allem die Hemmung sich schnell teilender Zellen ruft typische Nebenwirkungen wie Alopezie und Diarrhoe hervor.

Je nach Zielsetzung der Chemotherapie werden vier verschiedene Ansätze unterschieden: 1) Eine kurative Chemotherapie wird nach einer operativen Tumorresektion angewandt, um verbliebene oder nicht sichtbare Tumorzellen abzutöten. Eine vollständige Heilung steht im Vordergrund. 2) Adjuvante Chemotherapien haben zum Ziel, nach einer operativen Entfernung des Tumors die Prognose zu verbessern und das Rezidivrisiko zu senken. 3) Eine neoadjuvante Chemotherapie zielt darauf ab, die Operabilität zu verbessern, indem die zu entfernende Tumormasse präoperativ vermindert wird. 4) Eine palliative Chemotherapie strebt lediglich an, die verbleibende Lebenszeit zu verlängern und die Lebensqualität durch Reduktion der tumorinduzierten Nebenwirkungen zu verbessern.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die gängigsten, antineoplastisch wirksamen Substanzen in der Tumorthherapie.

Tabelle 1: Übersicht der antineoplastisch wirksamen Substanzen [4]

Alkylantien		
Gruppe	Freiname	Handelsname
Stickstoff-Lost-Derivate	Busulfan	Myleran®
	Chlorambucil	Leukeran®
	Melphalan	Alkeran®
Oxazaphosphorine	Cyclophosphamid	Endoxan®
	Ifosfamid	Holoxan®
Nitrosoharnstoffe	Carmustin	Carmubris®
	Lomustin	Cecenu®
Platinderivate	Cisplatin	Platinex®
	Carboplatin	Carboplat®
	Oxaliplatin	Eloxatin®
Hydrazine	Dacarbazin	Detimedac®
	Temozolomid	Temodal®
	Procarbazin	Natulan®
Antibiotikum	Mitomycin-C	Mitomycin

Antimetabolite		
Gruppe	Freiname	Handelsname
Folsäureantagonist (Folsäure-analoga)	Methotrexat	MTX
Folsäureantagonist	Pemetrexed	Alimta®
Pyrimidinantagonist (Pyrimidin-analoga)	(5-)Fluorouracil \approx 5-FU	Fluorouracil 5-FU
	Capecitabin	Xeloda®
	Cytarabin	Alexan®
Purinantagonisten und verwandte Substanzen	(6-)Mercaptopurin	Puri-Nethol®
	Azathioprin	Imurek®
	Pentostatin	Nipent®
Hemmung der Ribonukleotidreduktase	Hydroxyharnstoff	Litalir®

Mitosehemmstoffe		
Gruppe	Freiname	Handelsname
Vinca-Alkaloide	Vinblastin	Vinblastin
	Vincristin	Vincristin®
	Vindesin	Eldisine®
Taxane	Docetaxel	Taxotere®
	Paclitaxel	Taxol®

Fortsetzung Tabelle 1

Topoisomerase-Inhibitoren		
Gruppe	Freiname	Handelsname
Hemmstoffe der Topoisomerase I	Irinotecan	Campto®
	Topotecan	Hycamtin®
Hemmstoffe der Topoisomerase II (Anthrazykline)	Daunorubicin	Daunoblastin®
	Doxorubicin ≈ Adriamycin	Adriblastin®
	Epirubicin	Epirubicin
	Idarubicin	Zavedos®
Hemmstoffe der Topoisomerase II	Mitoxantron	Novantron®
	Etoposid	Vepesid®

Andere Zytostatika		
Gruppe	Freiname	Handelsname
Antibiotikum	Bleomycin	Bleomedac®
	Acinomycin D (≈Dactinomycin)	
Enzyme	L-Asparaginase	Asparaginase

Monoklonale Antikörper (Auswahl)	
Freiname	Handelsname
Alemtuzumab	MabCampath®
Bevacizumab	Avastin®
Cetuximab	Erbitux®
Rituximab	Mabthera®
Trastuzumab	Herceptin®

Signaltransduktionsinhibitoren (Auswahl)		
Gruppe	Freiname	Handelsname
Tyrosinkinaseinhibitoren	Imatinib	Glivec®
	Dasatinib	Sprycel®
	Nilotinib	Tasigna®
Proteasominhibitor	Bortezomib	Velcade®

4.2 Zytostatika als Gefahrstoffe im stationären Klinikbetrieb

Untersuchungen haben gezeigt, dass der Umgang mit Zytostatika schädigende Wirkung auf den Körper ausüben kann, da diese Substanzen kanzerogenes, mutagenes und reproduktionstoxisches Potential besitzen. Da der Verbrauch von Zytostatika seit Jahren stetig ansteigt, ist das Risiko einer Exposition gegenüber

diesen Substanzen für eine Vielzahl von Beschäftigten im stationären Krankenhausbetrieb erhöht.

Eine in Ohio durchgeführte Studie untersuchte die Einhaltung der technischen, organisatorischen, persönlichen und arbeitsmedizinischen Schutzmaßnahmen der Pflegekräfte und pharmazeutischen Angestellten. Dabei zeigte sich, dass allgemein anerkannte und gängige Schutzmaßnahmen nicht konsequent umgesetzt wurden und dadurch das Expositionsrisiko am Arbeitsplatz deutlich erhöht war [5]. Dieses Ergebnis bestätigte sich auch bei einer Studie in Kanada [6].

Kontaminierte Flächen erhöhen das Expositionsrisiko für das Krankenhauspersonal, das mit diesen in Kontakt kommt. Studien haben eine vermehrte Rate von Erbgutveränderungen (Chromosomenaberrationen, erhöhte Mikrokernrate) von medizinischem Personal, das in der Handhabung von Zytostatika involviert war, nachgewiesen [7, 8]. Dies deutet auf eine unbeabsichtigte Inkorporation hin, wobei die dermale Aufnahme über kontaminierte Flächen eine wichtige Rolle zu spielen scheint [9-11]. Darüber hinaus können häufige Handdesinfektion und Handwäsche im Klinikalltag zu Ekzemen und kleinen Hautrissen führen und so die Barriere-Funktion der Haut schwächen. Infolgedessen kann es zu einer erhöhten Aufnahme von Substanzen kommen.

Ein Review aus dem Jahr 2005 berichtete von einem erhöhten Risiko für Spontanaborte bei weiblichen Pflegekräften, die Umgang mit Zytostatika hatten [12]. Ein weiterer publizierter Review wies auf mögliche reproduktionstoxische Risiken für das Personal in onkologischen Einrichtungen hin [13].

Eine kürzlich publizierte Studie aus Italien verglich eine Gruppe von 71 Pflegekräften, die beruflichen Umgang mit Cyclophosphamid (CP) hatten, mit einer Kontrollgruppe von 77 Probanden [14]. Trotz Schutzmaßnahmen wies die Expositionsgruppe eine signifikant erhöhte Mikrokernrate und ebenfalls erhöhte Chromosomenaberrationen auf. Dieses Effektmonitoring erlaubt aufgrund der geringen Spezifität zwar keine Aussage über die tatsächliche Gefährdung der

Pflegekräfte, zeigt jedoch, dass durch die Exposition eine gewisse Genotoxizität besteht.

5. Zielsetzung

Im Rahmen dieser Studie sollte durch tägliche Wisch- und Urinproben herausgefunden werden, ob und in welcher Höhe Kontaminationen mit den Zytostatika Cyclophosphamid, Ifosfamid, 5-Fluorouracil (im Urin: der Hauptmetabolit α -Fluoro- β -Alanin) und Platin (als Marker für Cisplatin, Carboplatin und Oxaliplatin) im stationären Bereich von Chemotherapie-Patienten/-innen zu finden sind. Hierbei sollte die Zytostatika-Konzentration im Urin der stationären Patienten/-innen durch Biomonitoring erfasst werden. Die mögliche Ausscheidung des Zytostatikums über den Schweiß oder sonstige Rückstände des Zytostatikums sollten mit Wischproben an definierten Hautarealen überprüft werden. Um weitere mögliche Quellen für Kontaminationen nachzuweisen, sollten zudem Wischproben von Oberflächen auf den stationär-onkologischen Stationen genommen werden. Einige Flächen sollten täglich beprobt werden, um die Kontaminationssituation im Wochenverlauf aufzuzeigen.

In dieser Studie sollte weiterhin die potentielle Aufnahme von Zytostatika während des Umgangs mit Chemotherapie-Patienten/-innen durch Biomonitoring (Urin) der Pflegekräfte und Ärzte/-innen überprüft werden. Zur Ergänzung sollten Wischproben von exponierten Hautarealen (z.B. Unterarm) und von Einmalhandschuhen der Mitarbeiter genommen werden.

Falls Zytostatika in den Wischproben und in den Urinproben der Pflegekräfte und/oder Ärzte/-innen nachweisbar wären, könnten konkrete Handlungsempfehlungen für das stationäre Arbeitsumfeld formuliert werden, um das Expositionsrisiko für Angestellte im stationären Bereich weiter zu reduzieren. Dadurch kann ein wichtiger Beitrag zur Prävention geleistet werden.

6. Pharmakologischer Hintergrund der in der Studie untersuchten Zytostatika

Im Folgenden soll auf die dermale Aufnahme, Metabolisierung und Ausscheidung der in der Studie untersuchten Zytostatika, eingegangen werden.

5-Fluorouracil (5-FU)

Das Zytostatikum 5-FU gehört zu den Pyrimidin-Analoga, das überwiegend beim kolorektalen Karzinom und Brustkrebs Verwendung findet. Es kann als Prodrug (Capecitabin, Tegafur) oral verabreicht werden, um anschließend nach Metabolisierung als aktive Form die zellteilungshemmende Wirkung zu entfalten. Es kann jedoch auch direkt als aktive Verbindung intravenös (i.v.) verabreicht werden.

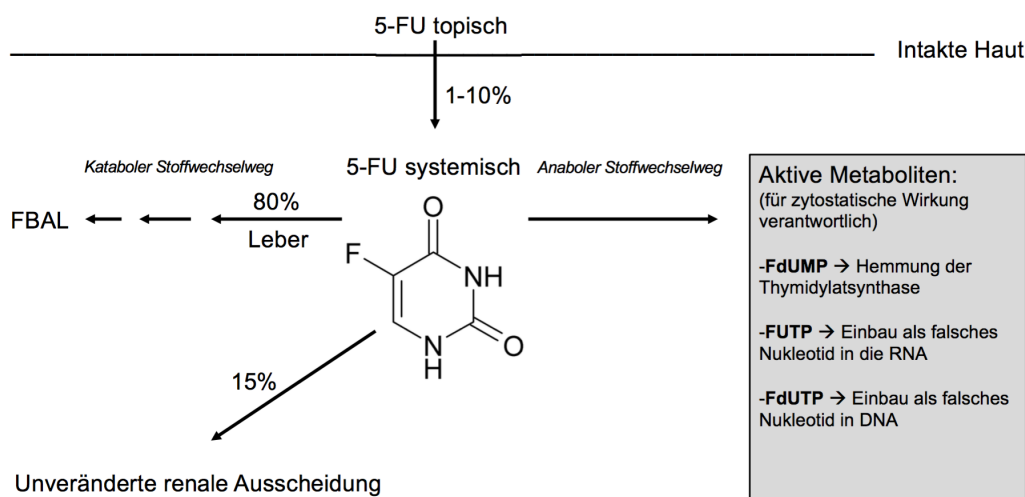


Abbildung 2: Metabolisierung und Ausscheidung von 5-FU

Laut Fachinformationen topischer 5-FU-Zytostatika liegt die dermale Absorption intakter Haut zwischen 1-10%. Je nach Konstitution und Barrierefunktion der Haut, kann die Absorptionsrate auf bis zu 60-80% ansteigen [15].

Der Großteil des zirkulierenden 5-FU (80%) wird in der Leber über mehrere Zwischenschritte zu α -Fluoro- β -Alanine (FBAL) metabolisiert und anschließend

mit dem Urin ausgeschieden (siehe Abbildung 2). Das Schlüsselenzym scheint dabei die Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) zu sein [16].

Etwa 15% des zirkulierenden Zytostatikums werden im Glomerulum frei filtriert und über den Urin ausgeschieden, davon ca. 90% in der ersten Stunde [17].

Lediglich 1-3% des ursprünglich zirkulierenden Zytostatikums werden in die aktiven Metaboliten 5-Fluoro-Desoxyuridin-Monophosphat (FdUMP), 5-Fluorouraciltriphosphat (FUTP) und 5-Fluoro-Desoxyuridin-Triphosphat (FdUTP) umgewandelt, die für die zytostatische Wirkung verantwortlich sind [18].

Platinhaltige Zytostatika

Platinhaltige Zytostatika (siehe Abbildung 3), zu denen Cis-, Carbo-, Oxaliplatin gehören, sind in ihrer Wirkung nicht auf die Zellzyklusphase angewiesen (phasenunspezifisch). Sie sind für die palliative und kurative Behandlung zahlreicher Tumorerkrankungen zugelassen. In der Therapie des kolorektalen Karzinoms kommt eine Kombination aus Oxaliplatin, 5-FU und Folinsäure zum Einsatz. Platinhaltige Zytostatika hemmen den gesamten Zellstoffwechsel, indem sie die beiden Stränge der DNA querverknüpfen (cross-links) und somit die Struktur der Erbinformation verändern [19].

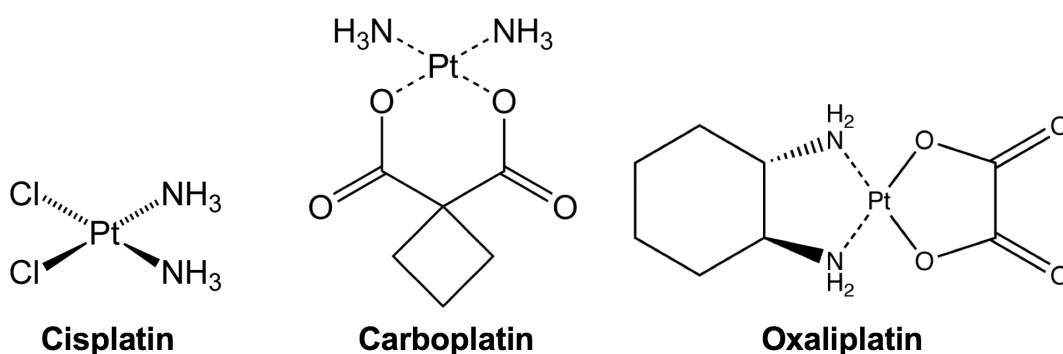


Abbildung 3: Strukturformeln der verschiedenen Platinverbindungen

Ein Review aus dem Jahr 2000 untersuchte die unterschiedliche Pharmakokinetik der platinhaltigen Komplexverbindungen und beschrieb, dass die renale Ausscheidung der Zytostatika überwiegend von der chemischen

Reaktionsfreudigkeit der Platinverbindungen abhängt [20]. Cisplatin, das stark reaktionsfreudig ist, wird innerhalb von 24 Stunden nach i.v. Applikation nur zu 11 - 32% renal eliminiert. Oxaliplatin hingegen wird mit bis zu 58,3%, Carboplatin mit 77% über die Nieren ausgeschieden [20]. Cisplatin reichert sich überwiegend in Leber, Prostata und Niere an und kann bis zu 17 Jahre nach Applikation im Urin nachgewiesen werden [21, 22].

Cyclophosphamid (CP)

CP gehört zur Gruppe der Alkylantien. Neben der Anwendung in der Onkologie wird es ebenfalls bei schweren Verläufen von Autoimmunerkrankungen verabreicht. Die zytostatische Wirkung beruht auf der Übertragung von Alkylgruppen auf die DNA, die zu einer Vernetzungsreaktion zweier DNA-Stränge führt und anschließend einen Abbruch der Replikation induziert. Seine zytotoxische Wirkung entfaltet es jedoch erst nach Metabolisierung in der Leber (siehe Abbildung 4).

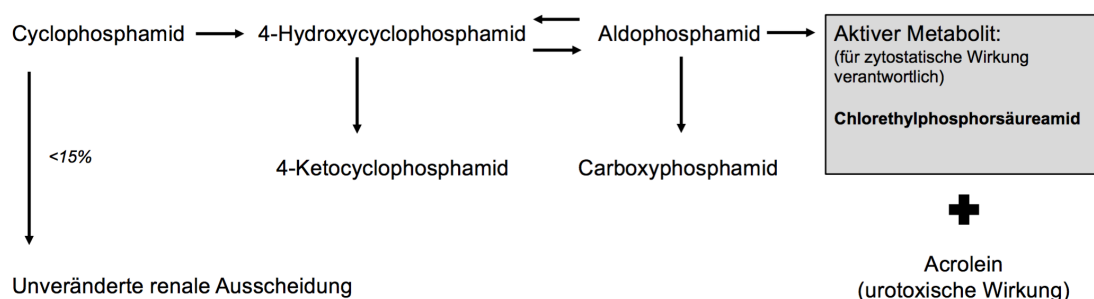


Abbildung 4: Metabolisierung und Ausscheidung von CP

CP wird in der Leber durch mikrosomale Enzyme zu 4-Hydroxycyclophosphamid (4OH-CP) umgewandelt und steht im tautomeren Gleichgewicht zu Aldophosphamid. Von 4OH-CP geht der inaktive Metabolit 4-Ketocyclophosphamid aus, von Aldophosphamid hingegen Carboxyphosphamid. Durch Abspaltung von Acrolein, wird Aldophosphamid zum aktiven Metaboliten Phosphoramidmustard (Chlorethylphosphorsäureamid). Die Geschwindigkeit,

mit dem CP in seine aktiven und inaktiven Formen umgewandelt wird, hängt stark von der interindividuell unterschiedlichen Expression und Funktion der Cytochrom-P450 Enzyme ab [23].

Bei Erwachsenen liegt die Eliminationshalbwertszeit bei ca. 7 Stunden, bei Kindern hingegen 4 Stunden. Die Metabolite von CP werden zu 50% an Plasmaproteine gebunden transportiert, das native CP hingegen nicht. Weniger als 15% werden unverändert renal ausgeschieden [24].

Ifosfamid (IF)

IF ist ein Positionsisomer von CP und kommt vor allem bei Tumoren des Weichteilgewebes zum Einsatz.

In der Leber wird es durch das Enzym Cytochrom P450 3A4 zum Primärmetaboliten 4-Hydroxy-Ifosfamid umgesetzt. Analog zum Cyclophosphamid-Stoffwechsel (siehe Abbildung 4) steht es im tautomeren Gleichgewicht zu Isoaldophosphamid. Dieses zerfällt spontan zu Acrolein und dem aktiven Metaboliten Isophosphamid-Lost, der für die zytostatische Wirkung verantwortlich ist. Dabei kommt es durch die Alkylierung der DNA, zu Quervernetzungen und Strangbrüchen [25, 26].

IF muss im Gegensatz zu CP höher dosiert werden, da die enzymatische Reaktion der Aktivierung langsamer abläuft [19].

7. Methoden

Es handelt sich um eine rein wissenschaftliche Studie mit freiwilligen Probanden, die eine Gefährdungsbeurteilung im stationären Bereich von Chemotherapie-Patienten erhebt. Von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der LMU München liegt ein positives Votum (AZ 74-16) bezüglich dieser Studie vor. Besonderes Augenmerk wurde auf die Zustimmung der jeweiligen ärztlichen Direktoren und den Patientenschutz gelegt. Auf genauen Aufbau, Ablauf und Erhebung der Daten wird nun im Folgenden näher eingegangen.

7.1 Teilnehmende Kliniken und Probandenrekrutierung

Die erste Kontaktaufnahme erfolgte über die Betriebsärzte der Kliniken im Umkreis von München. Mit Hilfe der behandelnden Ärzte/-innen wurden Patienten/-innen auf den entsprechenden onkologischen Stationen über die Studie informiert und um Teilnahme gebeten. Außerdem wurden die dort tätigen Pflegekräfte und Ärzte/-innen in Rücksprache mit dem zuständigen Betriebsarzt um Teilnahme gebeten. Die Probanden/-innen, die sich freiwillig bereit erklärten an der Studie teilzunehmen, wurden detailliert über den Ablauf der Studie und die Untersuchungen aufgeklärt. Die Aufklärung und Zustimmung erfolgte schriftlich anhand der Probandeninformation und Einverständniserklärung für Patienten/-innen und Mitarbeiter/-innen.

Möglichst alle Pflegekräfte und Ärzte/-innen einer onkologischen Station, die während der Studienwoche auf dieser tätig waren, wurden in die Studie eingeschlossen. Des Weiteren wurden möglichst alle Patienten/-innen für das Monitoring rekrutiert, die während der Studienwoche stationär von den teilnehmenden Mitarbeitern betreut wurden, und die in dieser Zeit eine Chemotherapie mit mindestens einem der Zytostatika CP, IF, 5-FU oder platinhaltigen Zytostatika (Cis-, Carbo- oder Oxaliplatin) erhielten.

Es wurden Patienten/-innen mit einer prognostisch günstigen Krebserkrankung um Teilnahme gebeten, um zusätzliche psychische Stressfaktoren so gering wie möglich zu halten.

7.2 Wischproben

Während der Studienwoche wurden täglich Wischproben durchgeführt. Die Wischproben wurden an solchen Stellen genommen, auf denen Rückstände von Patientenausscheidungen (z.B. Boden vor der Toilette, Steckbeckenspüler) wahrscheinlich sind. Zudem wurden Infusionsständer, Infusomaten, Einmalhandschuhe und darüber hinaus auch die Haut des/der Patienten/-in und des Klinikpersonals (Pflegerkräfte, Ärzte/-innen) beprobt (siehe Abbildung 5). Alle Wischproben wurden ausschließlich vom Doktoranden genommen, um die Vergleichbarkeit sicherzustellen. Die luftdicht verschlossenen Wischprobengefäße wurden temporär in Kühlboxen gelagert, bis zur endgültigen Analyse wurden diese dann anschließend bei -20 Grad im Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der LMU München aufbewahrt.



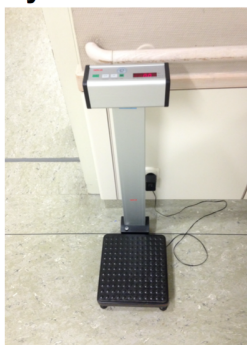
Zytostatika-Raum



Infusomat



Zytostatika-Abfallbehälter



Patientenwaage



Patientenwaage (mobil)



Steckbeckenspüler

Abbildung 5: Überblick einzelner Wischorte

7.2.1 Wischtechnik

Die Wischtechnik zur Beprobung der Oberflächen und Handschuhe während der Studienwoche wurde am Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München etabliert und wird seit Jahren erfolgreich angewandt [27].

Die zu beprobende Oberfläche wurde abgemessen und mit einem wasserfesten Stift markiert, anschließend wurde der genaue Ort mit den Abmessungen im Wischprobenprotokoll festgehalten. Um den Arbeitsablauf vor Ort möglichst gut zu koordinieren und Verwechslungen bei der Probennahme zu unterbinden, wurden die Probegefäße für die Wischprobenfilter bereits vor der Studienwoche an Deckel und Gefäßaußenseite mit einer eindeutigen Kodierung versehen.

Für jede zu beprobende Fläche waren drei Papierfilter notwendig. Diese ursprünglich runden Filter wurden so gefaltet, dass eine Beprobung der ausgewiesenen Flächen ohne Berühren mit der Hand möglich war. Kreuzkontaminationen konnten auf diese Weise verhindert werden.

Mit dem ersten Papierfilter wurde die Fläche von oben nach unten gewischt. Abschließend wurde noch einmalig von links nach rechts gewischt. Dabei war es wichtig, den gesamten Bereich lückenlos zu beproben und auf einen konstanten Druck zu achten. Dieser Arbeitsschritt wurde mit den zwei folgenden Papierfiltern nach demselben Schema, jedoch in entgegengesetzter Wischrichtung, durchgeführt. Die drei Papierfilter wurden in die Probegefäße gegeben und bis zur analytischen Auswertung unter Kühlung aufbewahrt.

Jeder Papierfilter wurde vor dem Wischvorgang mit drei Tropfen eines Lösungsmittels benetzt, um möglichst viel Zytostatika aufzunehmen. Für Platin (Pt) wurde als Lösungsmittel 0,1%ige Salzsäure verwendet. Methanol hingegen diente dem Nachweis von 5-FU. Die Multimethode, um CP und IF nachzuweisen, wurde mit destilliertem Wasser durchgeführt.

Medizinische Einmalhandschuhe wurden während der Probennahme durchgehend getragen. Nach jedem Arbeitsschritt wurden diese gewechselt, um eventuelle Kontaminationen nicht zu verschleppen.

7.2.2 Analytische Auswertung der Wischproben

Platin-Analytik in Wischproben

Die Methode zur Platinanalyse, die am Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin verwendet wird, ist eine Routinemethode [27]. Die Probengläser wurden mit jeweils 25 ml 2%-HCl-Lösung gefüllt und anschließend bei Raumtemperatur für mindestens 30 Minuten auf einer Schüttelplatte durchmischt. Um organische Verunreinigungen, die die Platinbestimmung stören, zu entfernen, wurde ein UV-Aufschluss durchgeführt. Dazu wurden 50 µl NaCl 2 M, 4 ml H₂O, 100 µl H₂SO₄ und 400 µl H₂O₂ mit 0,1 - 2 ml Probenlösung in ein Quarzglas gegeben. Anschließend wurde der Ansatz sechs Stunden mit UV-Licht bestrahlt. Die quantitative Bestimmung der Platinkonzentration erfolgte mittels Voltammetrie im Standardadditions-Verfahren unter strikter Einhaltung interner und externer Qualitätsmaßnahmen. Die Nachweisgrenze für Pt liegt bei 0,005 ng pro Probe (0,01 pg/cm² für 400 cm² Fläche). Um eine Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Probenahmeorte zu ermöglichen, wurden alle Platinkonzentrationen auf die Oberfläche der jeweiligen Probenahmestelle (pg/cm²) umgerechnet. Pt diente dabei als Marker für die platinhaltigen Zytostatika Cis-, Carbo- und Oxaliplatin. Um die der Platinkontamination zugrundeliegende Menge an Zytostatikum zu errechnen, musste das Ergebnis mit den jeweiligen molekularen Massenzahlen (Cisplatin 1,54, Carboplatin 1,90, Oxaliplatin 2,04) multipliziert werden.

Cyclophosphamid- und Ifosfamid-Analytik in Wischproben [28]

Für Bestimmung der Wischproben auf CP und IF wurden die Probengläser mit 30 ml Methanol befüllt und anschließend bei Raumtemperatur für 20 Minuten auf einer Schüttelplatte durchmischt. In 12 ml Glasröhrchen wurden 20 µl interner Standard (CP-D6) zugegeben und 10 ml der extrahierten Probe hinzugefügt und vollständig unter Stickstoff eingeeengt. Danach wurde der Rückstand in 100 µl Ethylacetat resuspendiert und nach Zugabe von 50 µl TFAA (Trifluoressigsäureanhydrid) 30 min bei 70°C derivatisiert. Nach erneutem vollständigem Einengen unter Stickstoff wurde das Derivat in 100 µl Toluol aufgenommen und mittels GC-MS/MS analysiert. Im Multiple Reaction

Monitoring (MRM) Modus erfolgte die Quantifizierung auf folgenden Massenspuren: CP/IF 307 → 212 (m/z) und CP-D6 313 → 218 (m/z).

5-Fluorouracil-Analytik in Wischproben [29]

Für Bestimmung der Wischproben auf 5-FU wurden die Probengläser mit 30 ml Methanol befüllt und anschließend bei Raumtemperatur für 20 Minuten auf einer Schüttelplatte durchmischt. In 12 ml Glasröhrchen wurden 20 µl interner Standard (Chloruracil) zugegeben und 10 ml der extrahierten Probe hinzugefügt. Nach dem Durchmischen wurden die Proben vollständig unter Stickstoff eingeeengt, in 100 µl Acetonitril resuspendiert und nach Zugabe von 50 µl N-tert-Butyldimethylsilyl-N-methyltrifluoroacetamide 25 Minuten bei 70°C derivatisiert. Das entstandene Derivat wurde mittels GC-MS/MS analysiert. Im Multiple Reaction Monitoring (MRM) Modus erfolgte die Quantifizierung auf folgenden Massenspuren: 5-FU 301 → 187 (m/z) und CI-U 317 → 203 (m/z).

7.3 Urinproben

Nach ausführlicher Aufklärung und schriftlichem Einverständnis wurden stationäre Patienten/-innen gebeten, nach Infusion des Zytostatikums Urinproben in etikettierten, kodierten Urinbechern zu sammeln. Im selben Zeitraum wurden auch die für die teilnehmenden Patienten/-innen zuständigen Pflegekräfte und Ärzte/-innen gebeten, während ihrer täglichen Arbeitsschicht mindestens eine Urinprobe abzugeben. Die Abholung und Koordinierung der Urinproben erfolgte zeitnah durch den Doktoranden. Jede abgegebene Urinprobe wurde mit Datum, Uhrzeit und Pseudonymisierung in das Urinprobenprotokoll aufgenommen. Bis zur Analyse wurden die Proben bei -20°C aufbewahrt.

Der Urin der Patienten/-innen, Pflegekräfte und Ärzte/-innen wurde auf Pt, CP und FBAL untersucht.

7.3.1 Analytische Auswertung der Urinproben

Platin-Analytik in Urinproben [30]

0,5 ml Urin wurden mit 50 μ l NaCl 2 M, 4 ml H₂O, 100 μ l H₂SO₄ und 400 μ l H₂O₂ in ein Quarzglas gegeben. Anschließend wurde der Ansatz sechs Stunden mit UV-Licht bestrahlt. Die quantitative Bestimmung der Platinkonzentration erfolgte mittels Voltammetrie im Standardadditions-Verfahren unter strikter Einhaltung interner und externer Qualitätsmaßnahmen. Das Labor nimmt zweimal jährlich erfolgreich an externen Ringversuchen teil. Die Nachweisgrenze für Pt liegt bei 0,5 ng/l.

Cyclophosphamid- und Ifosfamid-Analytik in Urinproben [31]

1 ml Urin und 20 μ l interner Standard (CP-D6) wurden auf eine C8-Festphasen-Kartusche - nach Konditionierung mit Reinstwasser - aufgetragen und nach Waschen mit Wasser und Hexan mit Methanol eluiert. Nach dem Einengen wurde der Rückstand wieder in 100 μ l Ethylacetat resuspendiert und nach Zugabe von 50 μ l TFAA (Trifluoressigsäureanhydrid) 30 Minuten bei 70°C derivatisiert. Nach erneutem vollständigem Einengen unter Stickstoff wurde das Derivat in 100 μ l Toluol aufgenommen und mittels GC-MS/MS analysiert. Im Multiple Reaction Monitoring (MRM) Modus erfolgte die Quantifizierung auf folgenden Massenspuren: CP/IF 307 \rightarrow 212 (m/z) und CP-D6 313 \rightarrow 218 (m/z).

FBAL-Analytik in Urinproben [32]

Ein Aliquot von 1 ml Urin wurde mit 5 ml destilliertem Wasser verdünnt, anschließend wurde 20 μ l interner Standard (¹³C-FBAL) zugesetzt. Anschließend wurden die Proben mit Salzsäure auf einen pH-Wert von 2 angesäuert und über Kationenaustauschersäulen aufgereinigt. Hierzu wurden die Kartuschen mit 4 ml Methanol gefolgt von 4 ml Reinstwasser konditioniert, die Probe aufgetragen und mit 2 ml Salzsäure gefolgt von 2 ml Methanol gewaschen. Nach Trocknung der Kartuschen wurde der Analyt mit 1 ml 5%iger methanolischer Ammoniak-Lösung eluiert. Das Eluat wurde vollständig unter Stickstoff eingengt, in 100 μ l Acetonitril resuspendiert und mit 50 μ l N-tert-Butyldimethylsilyl-N-methyltrifluoroacetamide 30 Minuten bei 70°C derivatisiert.

und danach mittels GC-MS/MS analysiert. Im Multiple Reaction Monitoring (MRM) Modus erfolgte die Quantifizierung auf folgenden Massenspuren: FBAL 278 → 144 (m/z) und ¹³C-FBAL 281 → 147 (m/z).

7.4 Fragebogen

Alle Studienteilnehmer/-innen wurden ferner gebeten, in einem Formular bzw. Fragebogen Angaben zu den erhaltenen Zytostatika (Patienten-Formular) bzw. Angaben zur Handhabung von Zytostatika sowie möglicher Zytostatika-Exposition (Mitarbeiter-Fragebogen) zu machen (siehe Anhang). Darüber hinaus wurden bei den Mitarbeitern/-innen mögliche Quellen einer anderweitigen Platin-Belastung (platinhaltige Zahnsanierungen) abgeklärt. Zahnfüllungen oder Brücken aus Gold besitzen aufgrund Ihrer Zusammensetzung einen erhöhten Platingehalt, der sich unter Umständen im Urin nachweisen lässt [33].

7.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Analysenergebnisse wurde mit den Programmen SPSS (IBM) und Microsoft Office Excel durchgeführt.

Die Ergebnisse der Mitarbeiter- und Patientenfragebögen wurden mittels deskriptiver Statistik ausgewertet.

Zur einheitlichen Darstellung der Wisch- und Urinprobenergebnisse wurden Excel-Tabellen, Säulen-/Balkendiagramme, Box-Whisker-Plots und Perzentilen verwendet.

8. Ergebnisse

8.1 Deskriptive Auswertung der Fragebögen der Klinik A und Klinik B

Den Mitarbeitern wurde ein Fragebogen ausgehändigt und es wurde gebeten, diesen am Ende der Studienwoche auszufüllen. Im Fragebogen wurde vor allem nach der Arbeitsweise, der Anzahl der Kontakte mit Zytostatika und die Einhaltung persönlicher Schutzmaßnahmen gefragt.

Allgemeine Daten

In Klinik A wurde der Fragebogen an 15 Studienteilnehmer verteilt. Davon waren 14 Pflegekräfte (93%) und eine Ärztin (7%). Das durchschnittliche Alter betrug 38 Jahre und die Probanden hatten im Mittel seit 8,7 Jahren beruflichen Umgang mit Zytostatika.

In Klinik B hingegen wurde der Fragebogen an 13 Studienteilnehmer verteilt. Davon waren zehn Pflegekräfte (77%) und drei Ärzte/-innen (23%). Das durchschnittliche Alter betrug 38 Jahre und die Probanden hatten im Mittel seit 9,9 Jahren beruflichen Umgang mit Zytostatika.

Patientenfragebögen wurden in Klinik A an sechs Patienten ausgehändigt, in Klinik B vier Patienten. Dabei wurden Angaben zu den aktuellen Chemotherapie-Schemata, die Dosis der verabreichten Chemotherapeutika und das Datum der letzten Applikation erfragt.

Fortbildungen

Ein wichtiger Aspekt um die Sicherheit im Umgang mit Zytostatika zu gewährleisten, ist eine regelmäßige Schulung.

Die Mehrheit der Studienteilnehmer (80%) der Klinik A gaben an, einmal pro Jahr zu sicherheitsrelevanten Fragen im Umgang mit Zytostatika geschult zu werden. Etwa 13,3% berichteten lediglich von einer Unterweisung alle zwei Jahre und ein Proband berichtete von zwei oder mehr Sicherheitsunterweisungen pro Jahr.

Die Studienteilnehmer (77%) der Klinik B gaben an, einmal pro Jahr zu sicherheitsrelevanten Fragen im Umgang mit Zytostatika geschult zu werden. Etwa 15% berichteten von keiner Unterweisung während des Zeitraumes und ein Proband berichtete von zwei oder mehr Sicherheitsunterweisungen pro Jahr.

Zubereitung von Zytostatika

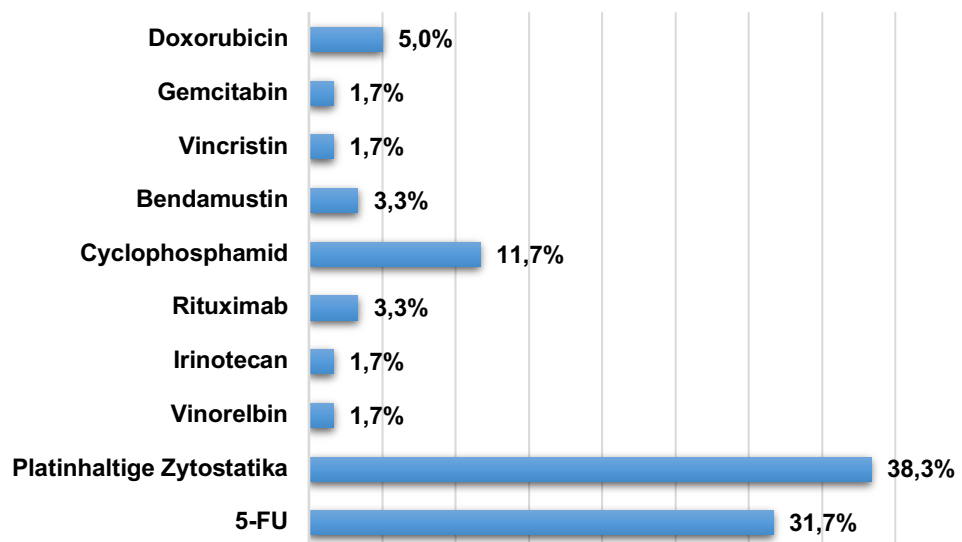


Abbildung 6: Prozentualer Anteil der in der Studienwoche verabreichten Zytostatika Klinik A

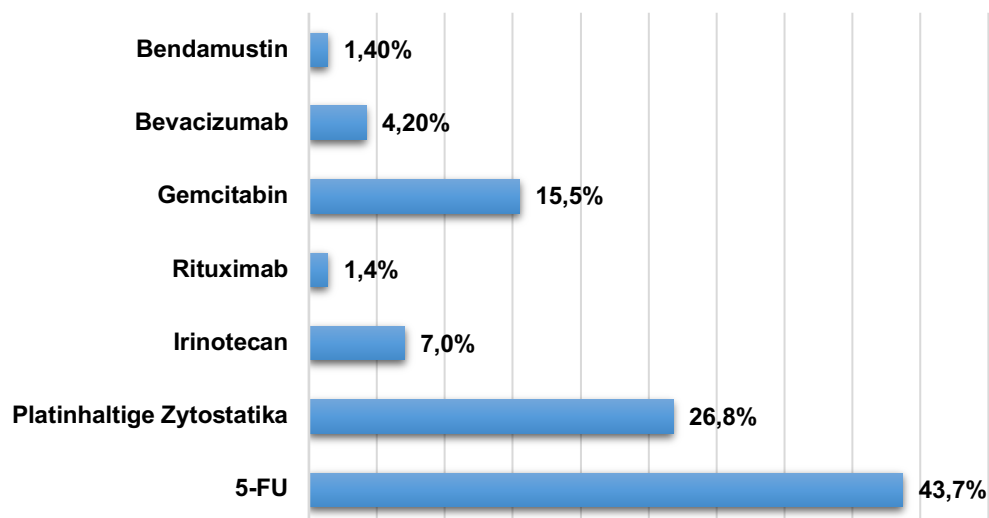


Abbildung 7: Prozentualer Anteil der in der Studienwoche verabreichten Zytostatika Klinik B

Die Mitarbeiter im stationären Bereich wurden befragt, wie oft und mit welchen Zytostatika sie in Kontakt kamen. Das Anhängen und das Infundieren der Zytostatika-Lösungen war streng geregelt und durfte ausschließlich von Ärzten/-innen durchgeführt werden (unter direkter ärztlicher Aufsicht und Anleitung auch durch Pflegekräfte). Die Aufgabe der Pflegekräfte war es, die Zytostatika-Gabe zu beenden, das Infusionssystem zu spülen und den leeren Beutel zu entsorgen. Ein spezieller Zytostatika-Mülleimer befand sich dazu im Zytostatika-Raum, der sich neben dem Schwesternstützpunkt befand. Im Falle einer allergischen Sofortreaktion des Patienten oder dem Verdacht eines Paravasates war es ebenfalls Aufgabe nicht-ärztlicher Angestellter, die Infusion zu stoppen.

In Klinik A gaben lediglich 10 der insgesamt 15 Befragten an, in der Studienwoche unmittelbare Aufgaben im Umgang mit Zytostatika gehabt zu haben. Prozentual am häufigsten vertreten waren platinhaltige Zytostatika (38,33%). Unter diesem Begriff wurden die Arzneimittel Oxaliplatin, Carboplatin und Cisplatin zusammengefasst. An zweiter Stelle folgte 5-FU mit 31,7%, an dritter Stelle CP mit 11,7%. In der gesamten Studienwoche kam es zu keiner Applikation von IF.

8 Studienteilnehmer der Klinik B (insgesamt 13 Befragte) gaben an, in der Studienwoche unmittelbare Aufgaben im Umgang mit Zytostatika gehabt zu haben. Prozentual am häufigsten vertreten war das Zytostatikum 5-FU (43,7%). Es kam ebenfalls in der gesamten Studienwoche zu keiner Applikation von IF.

Darüber hinaus wurden die Apotheken der beiden Krankenhäuser kontaktiert, die für die Lieferung der Zytostatika-Mischungen zuständig waren (siehe Tabelle 2). Krankenhaus A wurden während der Studienwoche 17.775 mg 5-FU (11 Infusionen), 2.510 mg platinhaltige Zytostatika (9 Infusionen) und 2.200 mg CP (2 Infusionen) geliefert. Klinik B hingegen erhielt insgesamt 99.498,8 mg 5-FU (79 Infusionen) und 1.043,1 mg platinhaltige Zytostatika (8 Infusionen). Ifosfamidhaltige Infusionslösungen wurden beiden Kliniken nicht geliefert.

Tabelle 2: Menge und Anzahl der in der Studie untersuchten Zytostatika

Zytostatika	Krankenhaus A		Krankenhaus B	
	Verabreichungen		Verabreichungen	
	g	n	g	n
Platinhaltige Zytostatika	2,510	9	1,043	8
5-FU	17,775	11	99,498	79
Cyclophosphamid	2,200	2	0	0

Die in dieser Studie untersuchten Zytostatika deckten somit einen Großteil der zubereiteten Zytostatika-Mischungen ab, die in den jeweiligen Kliniken in den stationären Einrichtungen während der beiden Studienwochen verabreicht wurden (Klinik A: 81,7%, Klinik B: 70,5%).

Unbeabsichtigte Freisetzung von Zytostatika

Alle Probanden der Kliniken A und B verneinten eine unbeabsichtigte Freisetzung von Zytostatika (z.B. Bruch, Auslaufen) in den vier vorhergehenden Wochen. Aus diesem Grund wurde kein Dekontaminationsset benutzt.

Hautkontakt mit Zytostatika

Es wurde nach Situationen während der Studienwoche gefragt, in denen es zu direktem Hautkontakt mit Zytostatika kam (z.B. mit Tropfen aus der Infusion, Kontakt mit Schweiß, Erbrochenem, Urin des Patienten). Drei Pflegekräfte der Klinik A bejahten diese Frage, allesamt kamen mit Schweiß von Patienten in Kontakt. In Klinik B kam eine Pflegekraft mit Schweiß von Patienten in Kontakt.

Persönliche Schutzmaßnahmen

Die folgenden Tabellen (Tabellen 3 und 4) zeigen das Anwenden persönlicher Schutzmaßnahmen bei unterschiedlichen Tätigkeiten im Stationsalltag. Als Antwortmöglichkeiten gab es „übliche medizinische Handschuhe zum einmaligen Gebrauch“, jedoch auch spezielle „Zytostatika-Handschuhe“. Auf den untersuchten Stationen waren jedoch ausschließlich medizinische Latex- oder Nitrilhandschuhe verfügbar.

Tabelle 3: Anwenden persönlicher Schutzmaßnahmen in Klinik A

Werden medizinische Einmalhandschuhe bei folgenden Tätigkeiten getragen?	Immer	Meistens	Selten	Nie
Auspacken und Vorbereitung der Zubereitung (n=13)	10	3	0	0
Anschließen des Infusionssystems am Patienten (n=15)	14	1	0	0
Abnahme und Entsorgung des Infusionssystems (n=15)	15	0	0	0
Umgang mit Patientenausscheidungen (Kot, Urin, Erbrochenem) (n=15)	12	3	0	0
Pflege des Patienten (Waschen, Bettwechsel) (n=15)	10	3	2	0
Werden Handschuhe nach Beenden der jeweiligen Tätigkeit ausgezogen, bevor Tätigkeiten ohne Kontaminationsgefahr begonnen werden? (n=15)	9	5	0	1

Tabelle 4: Anwenden persönlicher Schutzmaßnahmen in Klinik B

Werden medizinische Einmalhandschuhe bei folgenden Tätigkeiten getragen?	Immer	Meistens	Selten	Nie
Auspacken und Vorbereitung der Zubereitung (n=9)	3	5	0	1
Anschließen des Infusionssystems am Patienten (n=11)	8	1	1	1
Abnahme und Entsorgung des Infusionssystems (n=10)	6	3	0	1
Umgang mit Patientenausscheidungen (Kot, Urin, Erbrochenem) (n=11)	9	1	0	1
Pflege des Patienten (Waschen, Bettwechsel) (n=11)	9	2	0	0
Werden Handschuhe nach Beenden der jeweiligen Tätigkeit ausgezogen, bevor Tätigkeiten ohne Kontaminationsgefahr begonnen werden? (n=11)	7	3	0	1

Hintergrundbelastung mit Platin

Wie bereits im Methodenteil (unter 7.4) beschrieben, wurde das medizinische Personal gebeten, im Fragebogen Angaben zu Zahnfüllungen oder –brücken aus Gold zu machen. Untersuchungen haben gezeigt, dass bei betroffenen Personen gelegentlich minimale und gesundheitliche unbedenkliche Platinrückstände im Urin nachgewiesen werden konnten [33].

Im Probandenkollektiv der Klinik A gab es zwei Personen bei denen Zahnsanierungen mit Goldinlays oder Goldüberkronungen durchgeführt wurden (einmal 2 Goldkronen, einmal 5 Goldkronen).

In Klinik B gab eine Person an, eine Zahnsanierungen mit 2 Goldüberkronungen erhalten zu haben.

8.2 Wisch- und Urinprobenergebnisse insgesamt

In zwei Kliniken im Raum Südbayern wurden insgesamt 237 Wischproben genommen. CP und IF konnten aus einer Wischprobe bestimmt werden, somit belief sich die Gesamtzahl der Analysenergebnisse auf 313. Obwohl es während der Studienwoche zu keiner Applikation von IF gekommen ist, wurden trotzdem Wischproben auf dieses Zytostatikum untersucht, um Altlasten oder Rückstände von länger zurückliegenden Kontaminationen aufzudecken. Tabelle 5 zeigt den Anteil der positiven Wischproben. Eine Wischprobe galt als positiv, wenn diese oberhalb der Nachweisgrenze lag (0,2 ng/Probe für 5-FU, CP und IF). Platinhaltige Wischproben wurden hingegen erst ab einer Kontamination von 0,1 pg/cm² als positiv klassifiziert.

Den größten Anteil an positiven Ergebnissen wiesen die Platin-Wischproben mit 91,0 % auf. Die 5-FU Wischproben waren zu 75,9 % positiv. 27,6 % der CP- und 13,2 % der IF-Wischproben lagen oberhalb der Nachweisgrenze.

Tabelle 5: Überblick der erhobenen Wischproben

Zytostatikum	Anzahl der WP (n)			Anteil positiver WP (%)		
	Gesamt	Klinik A	Klinik B	Gesamt	Klinik A	Klinik B
5-FU	83	40	43	75,9%	100,0%	54,8%
Platin	78	40	38	91,0%	100,0%	81,6%
Cyclophosphamid	76	44	32	27,6%	47,7%	0,0%
Ifosfamid	76	44	32	13,2%	11,4%	15,6%

Des Weiteren wurden insgesamt 153 Urinproben von 27 Pflegekräften und 4 Ärzten/-innen gesammelt. Es fanden sich keine Spuren von FBAL und CP, platinhaltige Rückstände befanden sich unterhalb des Referenzwertes von 10 ng/L. Lediglich in zwei Urinproben von Pflegekräften aus Klinik A waren Platinrückstände leicht oberhalb des Referenzwertes der deutschen unbelasteten Bevölkerung [34] nachweisbar. Urinproben von stationären Krebspatienten, die in der jeweiligen Studienwoche eine Chemotherapie erhielten, waren erwartungsgemäß positiv.

8.3 Ergebnisse Klinik A

8.3.1 Wischproben Klinik A

Während der Studienwoche wurden insgesamt 124 Wischproben genommen. Dazu wurden zusätzlich noch 15 Blindwerte bestimmt. CP und IF konnten aus einer Wischprobe bestimmt werden. Somit beträgt die Gesamtanzahl der Einzelwerte 168 (Pt, FU, CP, IF).

Die fünf Blindwerte der Platin-Wischproben lagen im Bereich zwischen 0,03 – 0,08 ng/Probe (Mittelwert 0,05 ng/Probe). Die zehn Blindwerte für 5-FU, CP und IF befanden sich allesamt unterhalb der Nachweisgrenze.

Einteilung der Wischproben nach zeitlichem Verlauf Klinik A

Für sechs definierte Flächen wurden während der Studienwoche täglich Wischproben genommen: Zytostatika-Ablagefläche, Infusionsständer, Infusomat-Bedienfeld, Patientenwaage, Boden vor dem Zytostatika-Raum und Bedienfeld des Steckbeckenspülers. Somit ließ sich für diese Orte jeweils ein kompletter Zeitverlauf darstellen (Abbildung 8 bis Abbildung 13).

Die Zytostatika-Ablagefläche befand sich direkt im Raum neben dem Schwesternstützpunkt und diente dem Auspacken der angelieferten Zytostatika-Zubereitungen und dem anschließenden Vorbereiten der Infusionslösungen. CP und IF konnten dort zu keiner Zeit nachgewiesen werden, platinhaltige Rückstände bewegten sich im Bereich von 0,3 - 0,5 pg/cm². Deutliche Verunreinigungen gab es im Hinblick auf 5-FU. Am dritten Tag erreichte die Wischprobe der Zytostatika-Ablagefläche einen Spitzenwert von 2083,3 pg/cm², der dann bis zum fünften Tag auf 116,7 pg/cm² abfiel (siehe Abbildung 8).

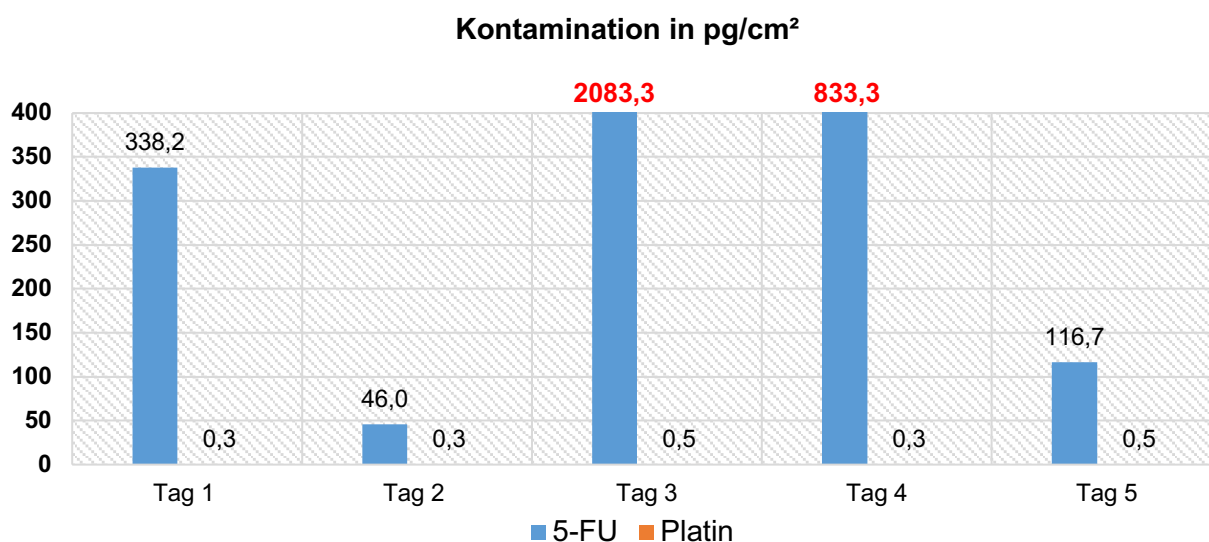


Abbildung 8: Kontamination der Zytostatika-Ablagefläche im Verlauf der Studienwoche in Klinik A (pg/cm²)

Die Infusionsständer befanden sich im Zytostatika-Raum und wurden für die Applikation der Chemotherapeutika in die entsprechenden Patientenzimmer geschoben. Zur Beprobung wurde mit dem ersten Papierfilter das obere Drittel (u.a. die Halterung der Infusionsbeutel), mit dem Zweiten die Gewindestange und abschließend mit dem dritten Papierfilter die Füße des Infusionsständers gewischt. Kontaminationen mit 5-FU konnten jeden Tag nachgewiesen werden, am ersten Tag fiel eine stark verunreinigte Wischprobe mit 5750,0 pg/cm² auf (siehe Abbildung 9).

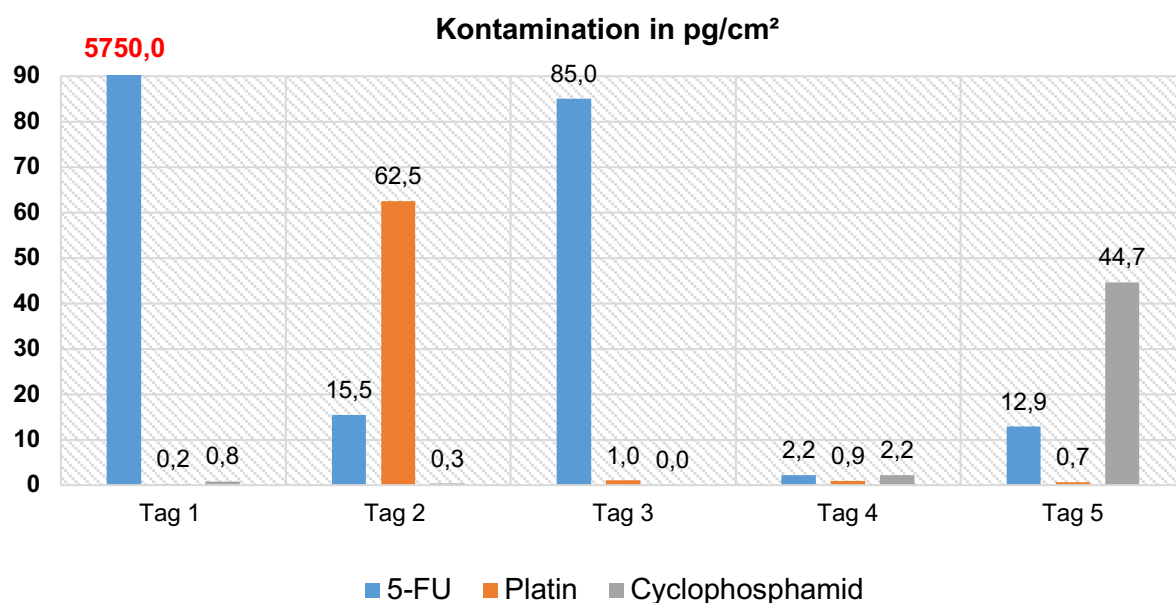


Abbildung 9: Kontamination der Infusionsständer im Zytostatika-Raum im Verlauf der Studienwoche in Klinik A (pg/cm²)

Die Infusomaten befanden sich ebenfalls im Zytostatika-Raum und wurden überwiegend für die i.v. Applikation von 5-FU genutzt. Verunreinigungen mit 5-FU lagen zwischen 14,4 pg/cm² und 3666,7 pg/cm². Platinhaltige Rückstände ließen sich auf allen Wischproben nachweisen, Höchstwert waren 8,9 pg/cm² (siehe Abbildung 10). Die Infusomaten, wie auch die Infusionsständer, wurden täglich zufällig ausgewählt und beprobt.

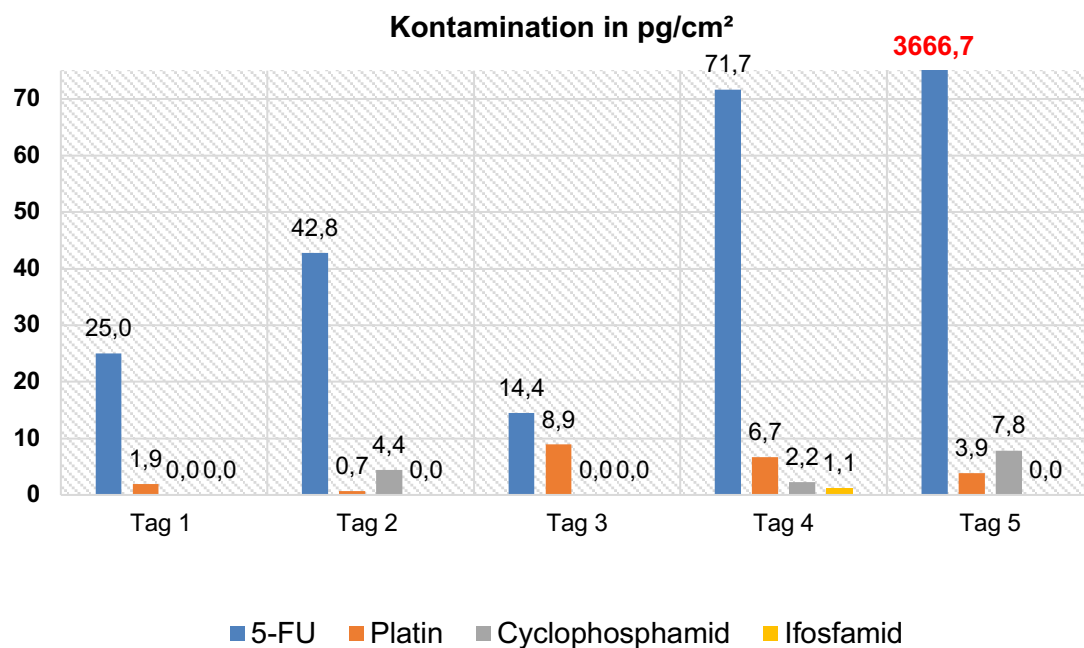


Abbildung 10: Kontamination des Bedienfeldes der Infusomaten im Zytostatika-Raum im Verlauf der Studienwoche in Klinik A (pg/cm²)

Die Patientenwaage befand sich zentral vor dem Schwesternstützpunkt und wurde von den stationären Krebspatienten benutzt, um die tägliche Gewichtskontrolle durchzuführen (siehe Abbildung 11).

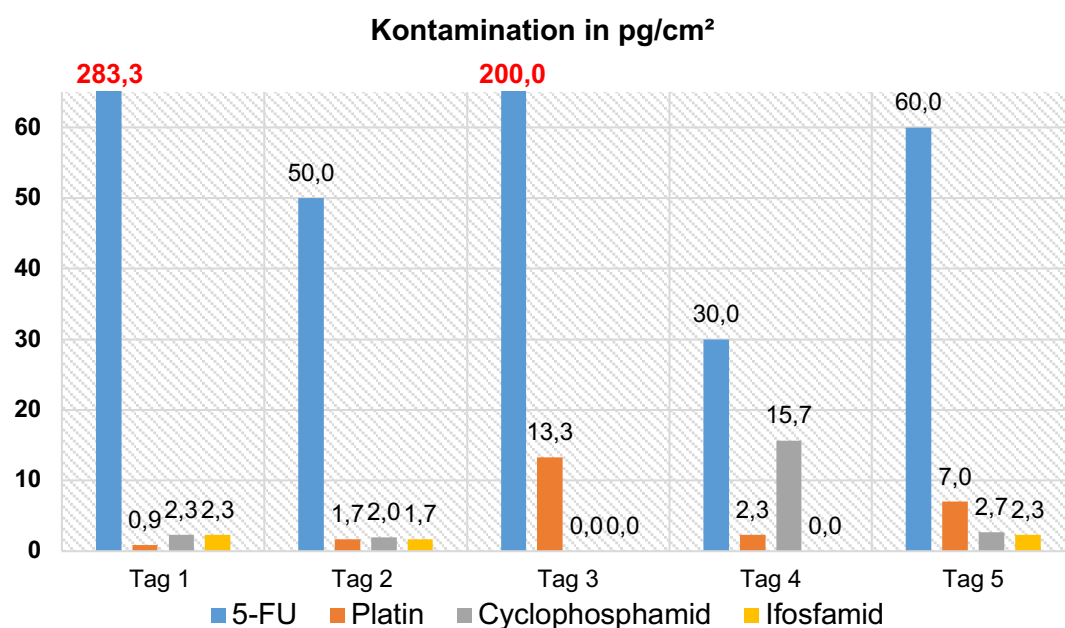


Abbildung 11: Kontamination der Patientenwaage im Verlauf der Studienwoche in Klinik A (pg/cm²)

Auf dem Boden vor dem Zytostatika-Raum ließen sich täglich, bis auf IF, Kontaminationen aller Zytostatika nachweisen. Wischproben, die auf 5-FU untersucht wurden, lagen alle im Bereich von 36,7 pg/cm² bis 308,3 pg/cm². Am vierten Studientag lag eine Wischprobe für CP im markierten Fußbodenbereich bei 221,0 pg/cm² (Abbildung 12).

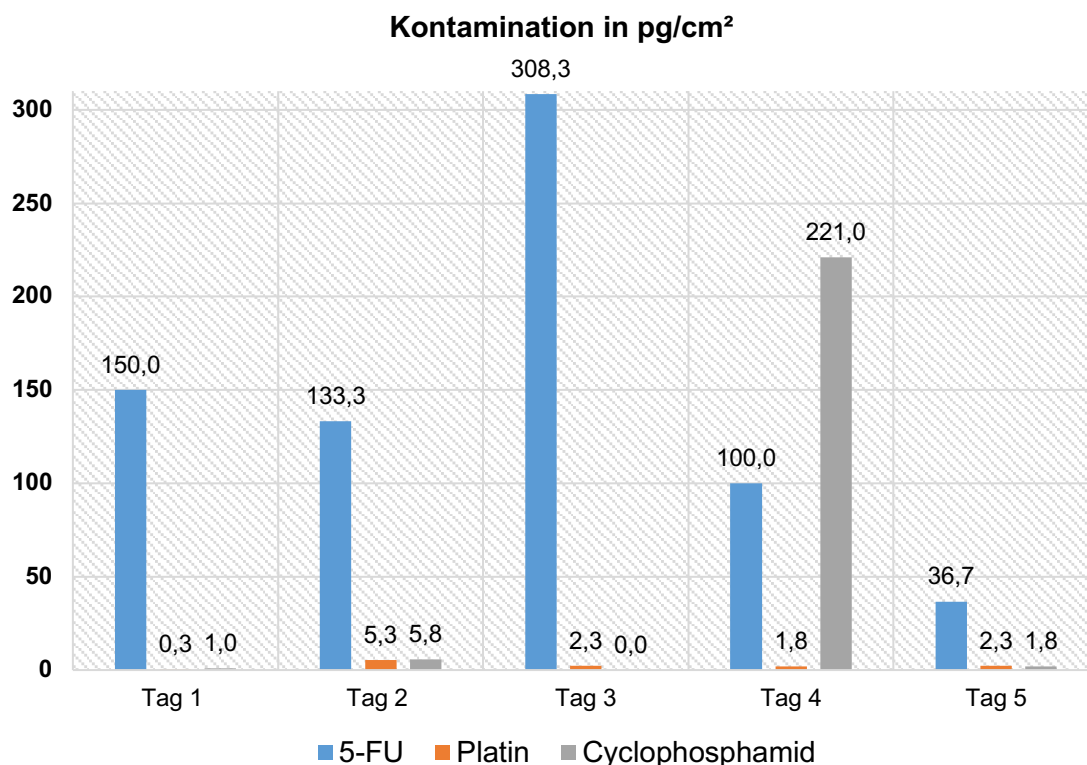


Abbildung 12: Kontamination des Bodens vor dem Zytostatika-Raum im Verlauf der Studienwoche in Klinik A (pg/cm²)

Im Desinfektor-Raum befand sich der Steckbeckenspüler, der der Reinigung und Desinfektion von Urinflaschen und Steckbecken diente. Benutzte Urinflaschen besaßen keinen Deckel und wurden, vor dem Einsetzen in den Steckbeckenspüler, in einen Abfluss entleert. Die beprobte Fläche beinhaltete die gesamte vordere Klappe und den Griff zur Öffnung des Steckbeckenspülers (siehe Abbildung 13). Es zeigten sich höchste Kontaminationen mit Pt (bis zu ≈181.000 pg/cm²).

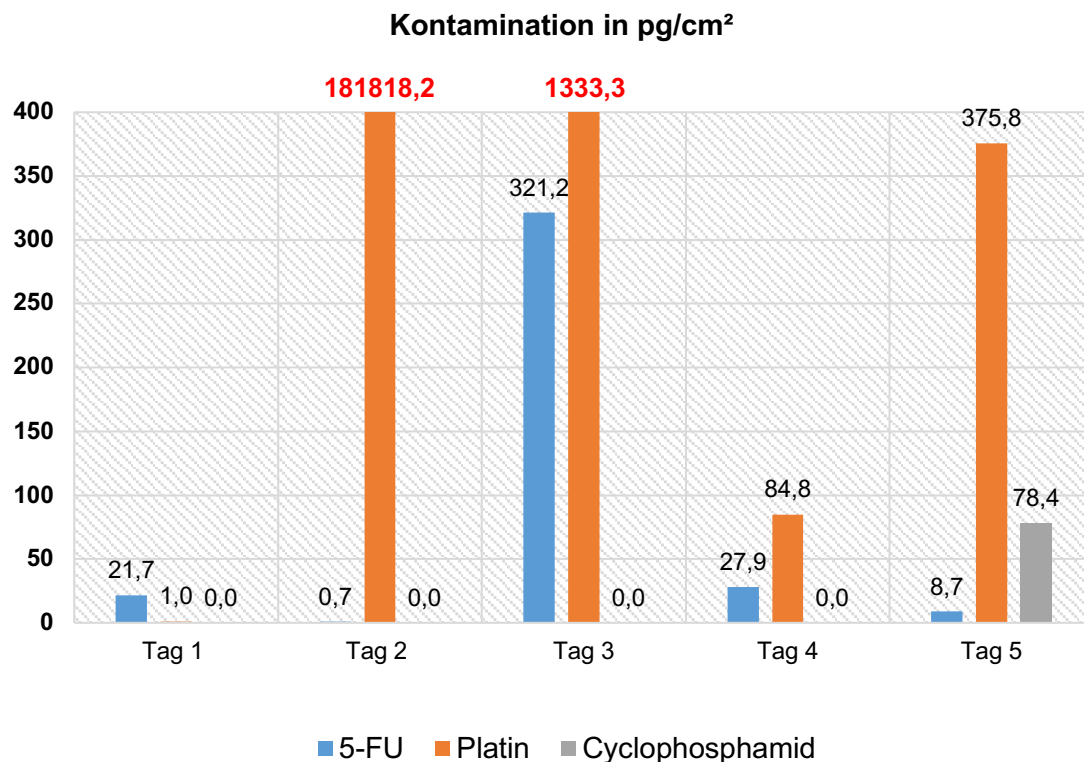


Abbildung 13: Kontamination des Steckbeckenspülers im Verlauf der Studienwoche in Klinik A (pg/cm²)

Wischproben der Haut und Handschuhpaaren Klinik A

Zwei stationären Patienten aus Klinik A wurden Wischproben der Haut genommen. Dazu wurde mit dem ersten Filter die Stirn beprobt (10 cm x 5 cm) und mit den beiden Folgenden jeweils die Oberseite des linken und rechten Unterarms (jeweils 20 cm x 5 cm), so dass insgesamt eine Fläche von 250 cm² getestet wurde.

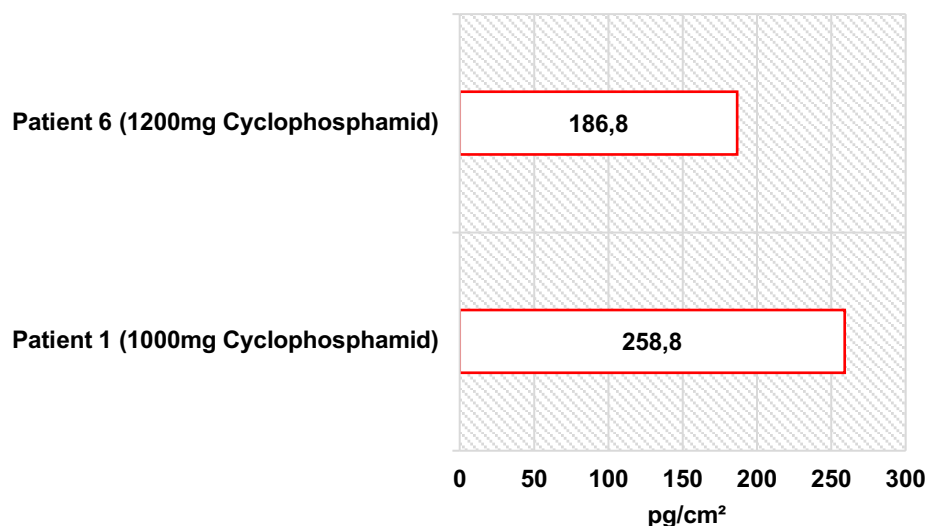


Abbildung 14: Ergebnisse der Hautwischproben von Patienten nach CP-Infusion in Klinik A (pg/cm²)

Eine deutliche Kontamination an Patientenhaut konnte nachgewiesen werden, wie Abbildung 14 verdeutlicht. Patient 6 erhielt 1200 mg CP intravenös verabreicht, nach etwa 15 Stunden konnte man durch Beprobung eine Hautbelastung von 186,8 pg/cm² CP messen. Bei Patient 1 (1000 mg CP) hingegen wurden wenige Stunden nach Applikation der Infusionslösung 258,8 pg/cm² CP nachgewiesen.

Deutliche Kontaminationen wurden auf medizinischen Handschuhpaaren nachgewiesen, nachdem Infusionen im Zytostatika-Raum vorbereitet und anschließend im Patientenzimmer appliziert wurden. Die Handschuhpaare wurden dabei durchgehend getragen (siehe Abbildung 15). Handschuhpaar 1 wurde nach dem Vorbereiten/Verabreichen eines 5-FU-Perfusors (115 mg 5-FU) beprobt, Handschuhpaar 2 hingegen nach einer CP-Infusion (1000 mg CP).

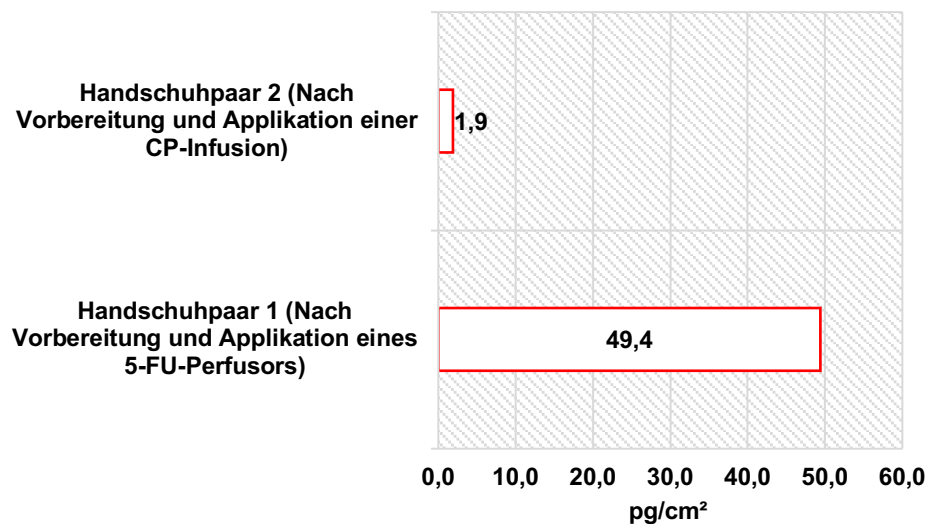


Abbildung 15: Beprobung von Handschuhpaaren in Klinik A (pg/cm²)

8.3.2 Urinproben

Insgesamt wurden 105 Urinproben von 16 Angestellten im stationär-onkologischen Bereich (15 Pflegekräfte, 1 Arzt/Ärztin) vor Ort gesammelt und anschließend analysiert. Dabei wurde der Urin auf FBAL, Pt und CP untersucht. Bei einer Pflegekraft fielen über die gesamte Studienwoche in jeder Urinprobe (n=7) massiv erhöhte Platinwerte auf (3500,0 – 9730,0 ng/L). Dieser Pflegekraft wurde jedoch vor Jahren, aufgrund eines früheren Krebsleidens, eine platinhaltige Chemotherapie verabreicht. Wie bereits in einer Publikation im Jahr 2000 beschrieben, lassen sich platinhaltige Zytostatika, nach erfolgter Chemotherapie, noch über Jahre im Urin und Blutserum nachweisen [21]. Zwei weitere Probanden lagen mit jeweils einer Urinprobe vor Arbeitsbeginn leicht oberhalb des Referenzwertes von 10 ng/L (10,3 ng/L, 16,2 ng/L). Der Referenzwert von 10 ng/L stellt die natürliche Hintergrundbelastung der deutschen Bevölkerung dar [34]. Abbildung 16 gibt einen Überblick über den Platingehalt im Urin des Probanden Y. Dabei ließ sich in einer Urinprobe, die zu Schichtbeginn um 08:00 Uhr morgens abgegeben wurde, eine Platinkonzentration in Höhe von 16,2 ng/L nachweisen (Kreatininwert: 92 mg/dl).

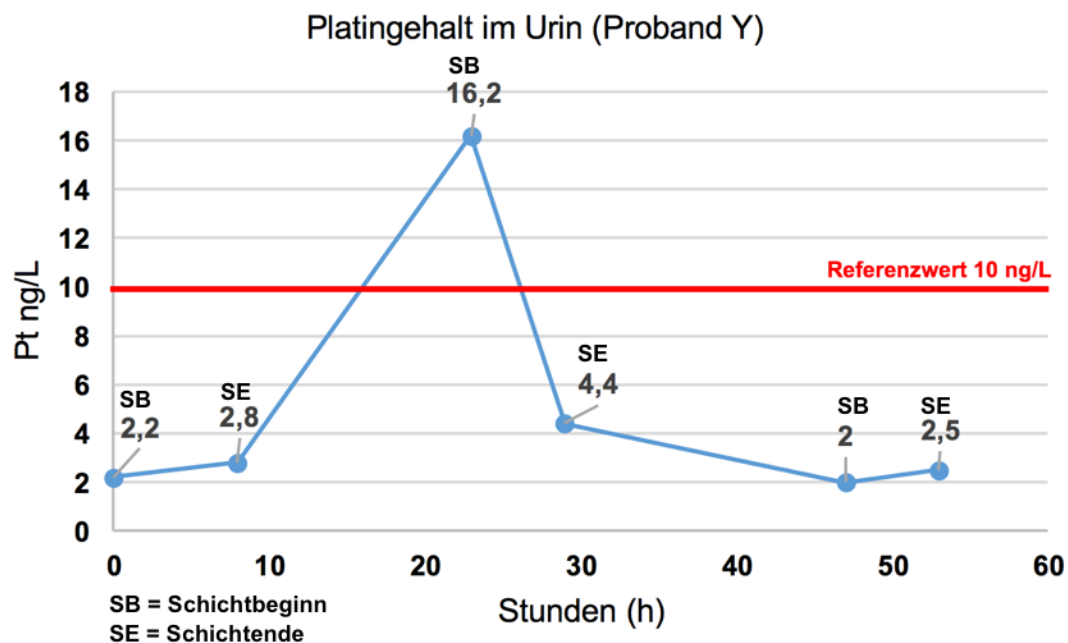


Abbildung 16: Platingehalt im Urin des Probanden Y

Die restlichen Analysenergebnisse für FBAL und CP lagen unterhalb der Nachweisgrenze und platinhaltige Rückstände befanden sich unterhalb des Referenzwertes von 10 ng/L.

Zusätzlich wurden Urinproben von sechs Patienten, die in der Studienwoche stationär behandelt und denen Zytostatika appliziert wurden, gesammelt (siehe Tabelle 6). Nach der Verabreichung von 480 mg Carboplatin, konnte man bei Patient 1 im Urin nach 1:35 Stunden 267 mg/L, nach 17:35 Stunden 52 mg/L Pt nachweisen. Patient 2 hingegen erhielt 115 mg Oxaliplatin. Nach 4:15 Stunden betrug die Urinkonzentration 58 mg/L, nach 29:45 Stunden 1 mg/L.

Tabelle 6: Ergebnisse der Urinproben von Zytostatika-Patienten Klinik A

Patient	Verabreichtes Zytostatikum	Differenz h (Applikation/Urinprobe)	Pt	FBAL	CP
1	Carboplatin 480 mg	01:35 h	267 mg/L		
1	Carboplatin 480 mg	17:35 h	52 mg/L		
2	Oxaliplatin 115 mg, 5-FU 3750 mg	04:15 h (Pt), -00:45 h (5-FU)	58 mg/L	0,8 mg/L	
2	Oxaliplatin 115 mg, 5-FU 3750 mg	29:45 h (Pt), 24:45 h (5-FU)	1 mg/L	164 mg/L	
3	Cisplatin 160 mg	02:00 h	45 mg/L		
4	Carboplatin 526 mg	02:30 h	67 mg/L		
5	CP 1000 mg	04:00 h			80 mg/L
6	CP 1200 mg	04:00 h			190 mg/L

Patient 2 erhielt zudem 3750 mg 5-FU. Nach 24:45 Stunden konnte das Stoffwechselprodukt FBAL in Höhe von 164 mg/L, im Urin nachgewiesen werden. Zudem zeigte sich im Urin des Patienten, vor Applikation des 5-FU-Zytostatikums, eine FBAL-Konzentration in Höhe von 0,8 mg/L. Dies lässt sich auf die vorherigen FOLFOX-Zyklen des Patienten zurückführen, in der Studienwoche befand er sich im Zyklus 6 des FOLFOX-Therapieschemas.

Patient 3 (Cisplatin 160 mg) und Patient 4 (Carboplatin 526 mg) gaben jeweils nur eine Urinprobe nach circa 2 Stunden ab.

CP konnte bei zwei weiteren Patienten im Urin nachgewiesen werden. Beide Urinproben wurden jeweils nach vier Stunden abgegeben.

8.4 Ergebnisse Klinik B

8.4.1 Wischproben Klinik B

Während der Studienwoche in Klinik B wurden insgesamt 113 Wischproben gesammelt. Dazu wurden zusätzlich 15 Blindwerte bestimmt. CP und IF konnten aus einer Wischprobe bestimmt werden, somit beträgt die Gesamtanzahl der Einzelwerte 145 (5-FU, Pt, CP, IF).

Die fünf Blindwerte der Platin-Wischproben lagen im Bereich zwischen 0,02 – 0,04 ng/Probe (Mittelwert 0,02 ng/Probe). Die zehn Blindwerte für 5-FU, CP und IF befanden sich allesamt unterhalb der Nachweisgrenze.

Einteilung der Wischproben nach zeitlichem Verlauf Klinik B

Abbildung 17 und Abbildung 18 beinhalten lediglich die Auswertung der Wischproben von Orten, die täglich beprobt wurden und für die somit ein kompletter Zeitverlauf besteht. Die Zytostatika-Ablagefläche in Klinik B war weitaus geringer kontaminiert als in Klinik A. Lediglich drei 5-FU Wischproben lagen oberhalb der Nachweisgrenze. Platinhaltige Rückstände befanden sich im Bereich von 0,1 pg/cm² bis 3,9 pg/cm² (siehe Abbildung 17).

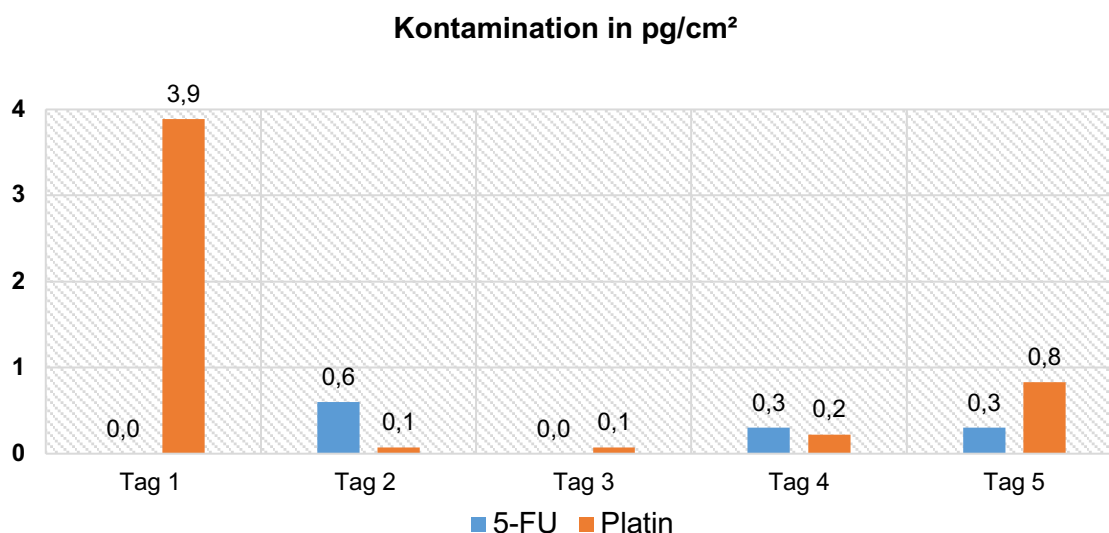


Abbildung 17: Kontamination der Zytostatika-Ablagefläche im Verlauf der Studienwoche in Klinik B (pg/cm²)

Platinhaltige Wischproben des Steckbeckenspülers zeigten sich mit bis zu 5,5 pg/cm² kontaminiert und waren durchgehend positiv (>0,1 pg/cm²). Leichte Verunreinigungen mit 5-FU konnten ausschließlich an drei Tagen nachgewiesen werden (siehe Abbildung 18).

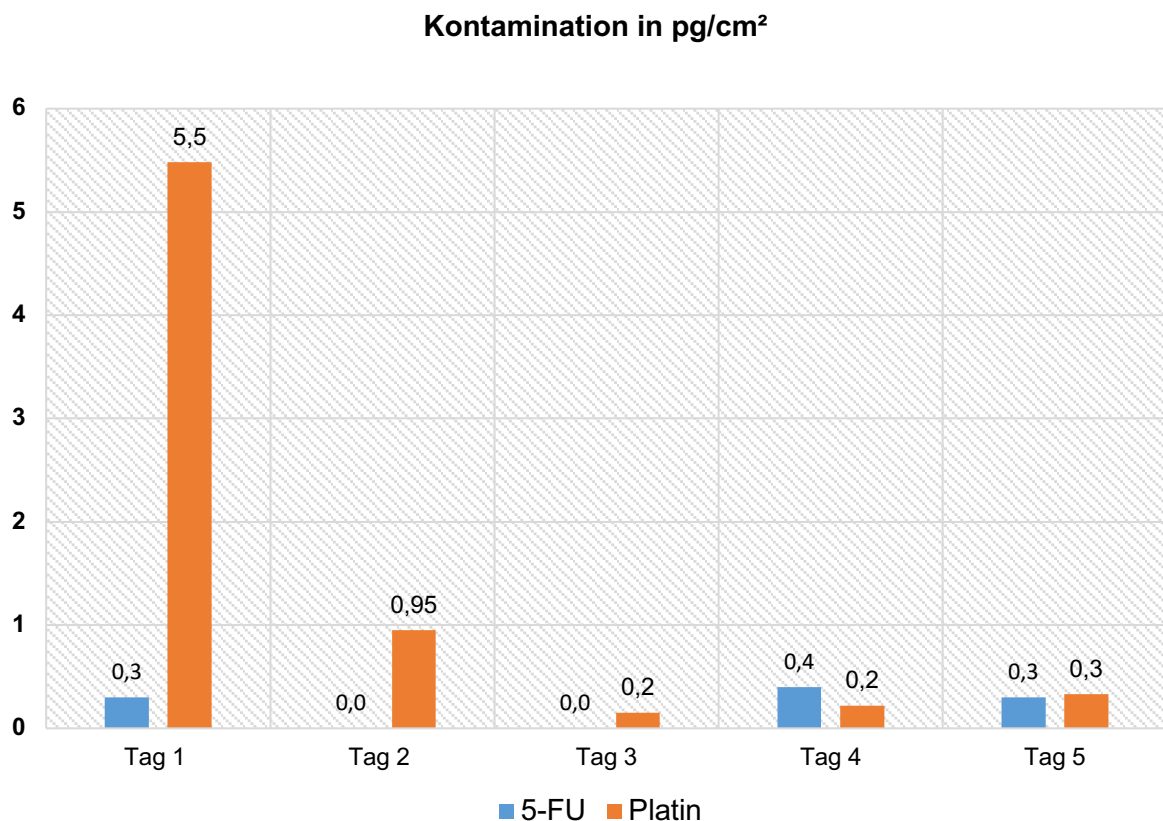


Abbildung 18: Kontamination des Steckbeckenspülers im Verlauf der Studienwoche in Klinik B (pg/cm²)

Wischproben der Haut und Handschuhpaaren Klinik B

Darüber hinaus wurden 11 Wischproben von der Haut der Pflegekräfte bzw. Ärzte/-innen nach dem jeweiligen Schichtende genommen. Es wurden gezielt diejenigen Mitarbeiter beprobt, die während der Arbeitsschicht überwiegend am Patienten arbeiteten (Anhängen der Chemotherapie, Pflege des Patienten). Davon wurden sieben Wischproben auf 5-FU untersucht, drei auf Pt und eine auf CP/IF.

Bis auf eine gering kontaminierte Wischprobe (3,6 pg/cm²) mit 5-FU, lagen die restlichen Sechs unterhalb der Nachweisgrenze. Pt hingegen konnte in allen drei Wischproben der Haut nachgewiesen werden. Diese waren mit 5,2 pg/cm², 0,68 pg/cm² beziehungsweise 0,08 pg/cm² kontaminiert. CP und IF befanden sich unterhalb der Nachweisgrenze.

Des Weiteren wurden Handschuhpaare nach Vorbereitung und Applikation des jeweiligen Zytostatikums beprobt. In einer von vier 5-FU-Handschuhpaar-Proben, die auf 5-FU untersucht wurden, war eine Kontamination in Höhe von 0,3 pg/cm² nachweisbar. Die Platinkontamination von 4 weiteren Handschuhpaaren, die an verschiedenen Tagen beprobt wurden, lag im Bereich von 0,06 bis 0,5 pg/cm².

8.4.2 Urinproben

Insgesamt wurden 48 Urinproben von 12 Pflegekräften und drei Ärzten vor Ort gesammelt und anschließend analysiert. Dabei wurde der Urin auf FBAL und Pt untersucht. Alle Proben für FBAL lagen unterhalb der Nachweisgrenze (<0,5 µg/L), Pt konnte in allen Proben nachgewiesen werden, lag jedoch durchgehend unterhalb des Referenzwertes (<10 ng/L).

Tabelle 7: Ergebnisse der Urinproben der Zytostatika-Patienten in Klinik B

Patient	Verabreichtes Zytostatikum	Differenz h (Applikation/Urinprobe)	Pt	5-FU	FBAL
1	5-FU 1890,0 mg,	02:20 h (5-FU), 04:20 h (Pt)	29 mg/L	67 mg/L	31 mg/L
1	Oxaliplatin 160,6 mg	13:20 h (5-FU), 15:20 h (Pt)	10 mg/L	15 mg/L	482 mg/L
2	5-FU 2220,0 mg	22:00 h (5-FU)		27 mg/L	827 mg/L
2		24:00 h (5-FU)		24 mg/L	689 mg/L
3	5-FU 1810,0 mg,	21:35 h (5-FU), -27:00 h (Pt)	0,27 mg/L	8 mg/L	351 mg/L
3	Oxaliplatin 107,7 mg	23:35 h (5-FU), -25:00 h (Pt)	0,51 mg/L	17 mg/L	688 mg/L
3		24:05 h (5-FU), -00:30 h (Pt)	0,18 mg/L	6 mg/L	191 mg/L
3		27:05 h (5-FU), 02:30 h (Pt)	41 mg/L	0,06 mg/L	94 mg/L
4	5-FU 1610,0 mg,	-01:00 h (5-FU), 01:00 h (Pt)	57 mg/L		0,43 mg/L
4	Oxaliplatin 136,9 mg	01:30 h (5-FU), 03:30 h (Pt)	9 mg/L	72 mg/L	171 mg/L

Zudem wurden vier Patienten, die in der Studienwoche stationär behandelt und denen Zytostatika appliziert wurden, gebeten, Urinproben abzugeben (siehe Tabelle 7). Im Vergleich zu Klinik A wurden die Urinproben zudem auf 5-FU

untersucht. Nach i.v. Applikation von 5-FU werden bis zu 15% dieses Stoffes unmetabolisiert renal ausgeschieden. Somit stellt Patientenurin auf stationär-onkologischen Stationen eine potentielle Quelle für Kontaminationen dar [17].

Abhängig von der applizierten Dosis und dem zeitlichen Abstand zur ersten Urinprobe, lagen die Konzentrationen für Pt zwischen 0,18 mg/L bis 57 mg/L, für 5-FU zwischen 0,06 mg/L bis 72 mg/L und für FBAL zwischen 0,43 mg/L bis 827 mg/L.

Bei Patient 3 ließen sich platinhaltige Zytostatika vorheriger Chemotherapie-Zyklen im Urin nachweisen (0,18 - 0,51 mg/L), nach Applikation von 107,7 mg Oxaliplatin konnten nach 2:30 Stunden 41 mg/L gemessen werden.

8.5 Einteilung der Wischproben nach unterschiedlichen Bereichen

Um die Zytostatika-Belastung in bestimmten Tätigkeitsbereichen der stationären Einrichtungen zu beurteilen, wurden die unterschiedlichen Wischorte in drei übergeordnete Bereiche zusammengefasst (siehe Tabelle 8) und tageweise dargestellt. Einige Wischproben waren nicht eindeutig den unten genannten Bereichen zuzuordnen (z.B. Hautwischproben, PC-Arbeitsplatz) und werden deshalb nicht in folgenden Grafiken (Abbildung 19 - Abbildung 23) aufgeführt.

Tabelle 8: Übergeordnete Bereiche der Wischproben**Vorbereitung:**

- Zytostatika-Ablagefläche im Zytostatika-Raum
- Boden vor dem Zytostatika-Raum
- Handschuhpaare nach Vorbereiten der Zytostatika-Infusionslösungen
- Oberfläche des Zytostatika-Abfallbehälters
- Schreibtischunterlage am PC-Arbeitsplatz
- Computermouse am PC-Arbeitsplatz

Patientenbereich:

- Infusionsständer und Bedienfelder der Infusomaten
- Mobile und stationäre Patientenwaage
- Oberfläche des Patientenbeistelltisches

WC-Bereich:

- Bedienfeld des Steckbeckenspülers
- Boden vor den Patienten-WCs

Ergebnisse in Klinik A

In Abbildung 19 ist zu erkennen, dass alle 40 5-FU-Proben der aufgeteilten Bereiche positiv waren ($>0,02 \text{ pg/cm}^2$). Die Wischproben im Bereich der „Vorbereitung“ bewegten sich von $0,87 \text{ pg/cm}^2$ bis $12619,05 \text{ pg/cm}^2$. Die Beprobung des Patientenbereiches zeigte Kontaminationen im Bereich von $2,20 \text{ pg/cm}^2$ bis $5750,0 \text{ pg/cm}^2$, der WC-Bereich hingegen von $0,73 \text{ pg/cm}^2$ bis $500,0 \text{ pg/cm}^2$.

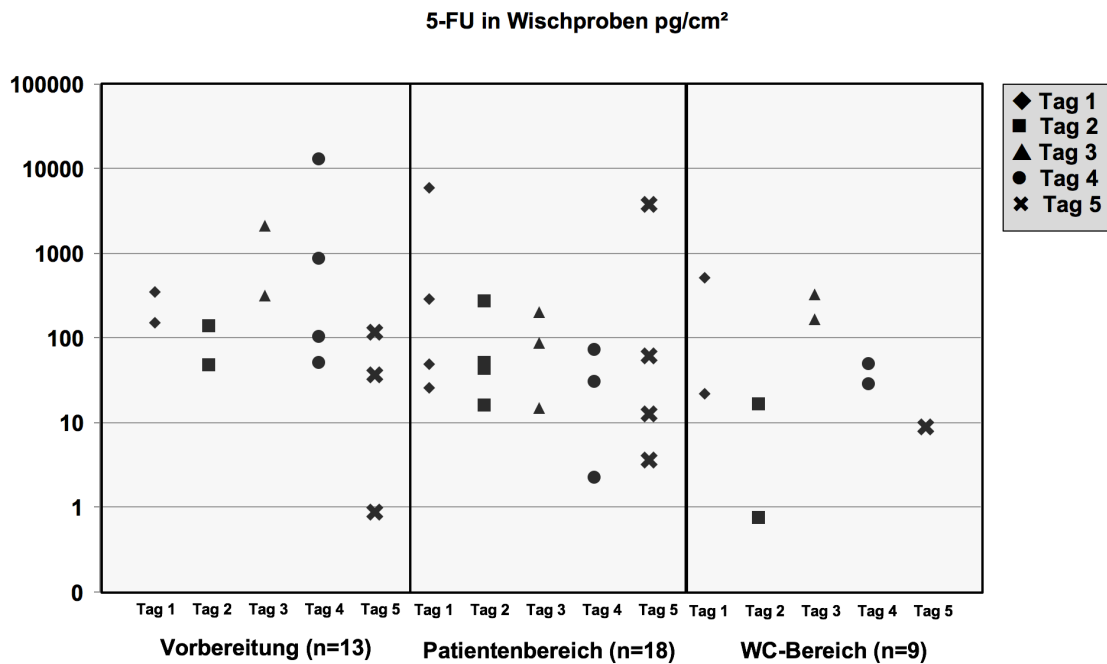


Abbildung 19: 5-FU-Kontamination der einzelnen Bereiche im Wochenverlauf in Klinik A

Auch Platin-Verunreinigungen konnten in allen Bereichen nachgewiesen werden (n=40). Die Wischprobenergebnisse des Bereichs „Vorbereitung“ und des Patientenbereiches lagen bei 0,20 pg/cm² bis 2083,33 pg/cm². Die Kontamination des WC-Bereiches zeigte im Verlauf der Studienwoche einen leicht ansteigenden Trend (siehe Abbildung 20).

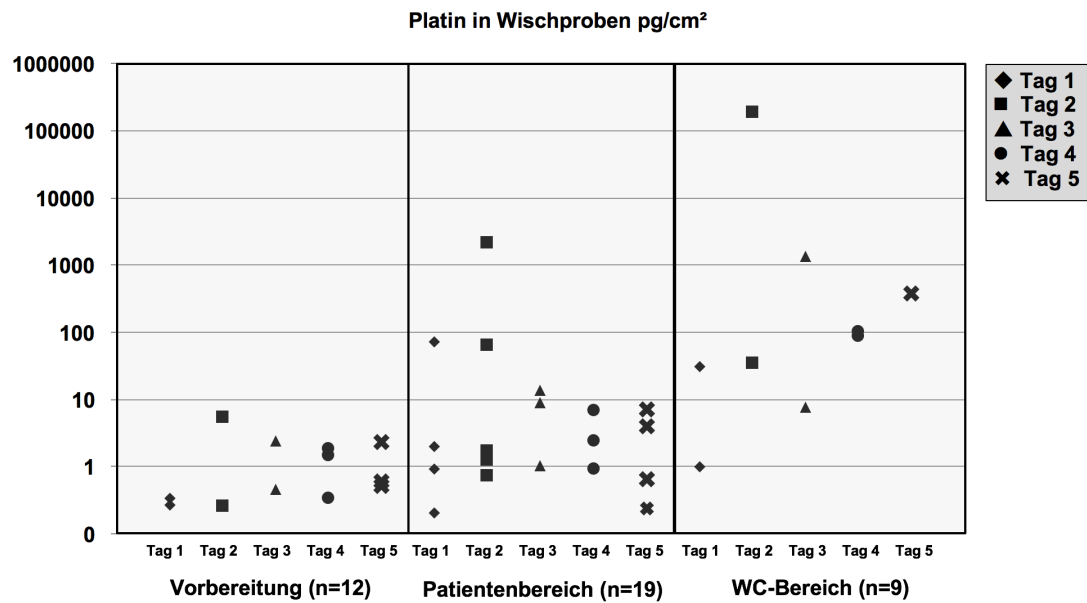


Abbildung 20: Pt-Kontamination der einzelnen Bereiche im Wochenverlauf in Klinik A

Abbildung 21 zeigt die Flächenkontamination der einzelnen Bereiche mit CP. Die Hälfte der unter „Vorbereitung“ zusammengefassten Wischproben war positiv und befand sich zwischen 1,0 pg/cm² und 221,0 pg/cm². Im Patientenbereich waren 65% der Wischproben positiv (0,30 pg/cm² - 44,65 pg/cm²) und im WC-Bereich lediglich 2 der 9 Proben (0,50 pg/cm², 78,42 pg/cm²).

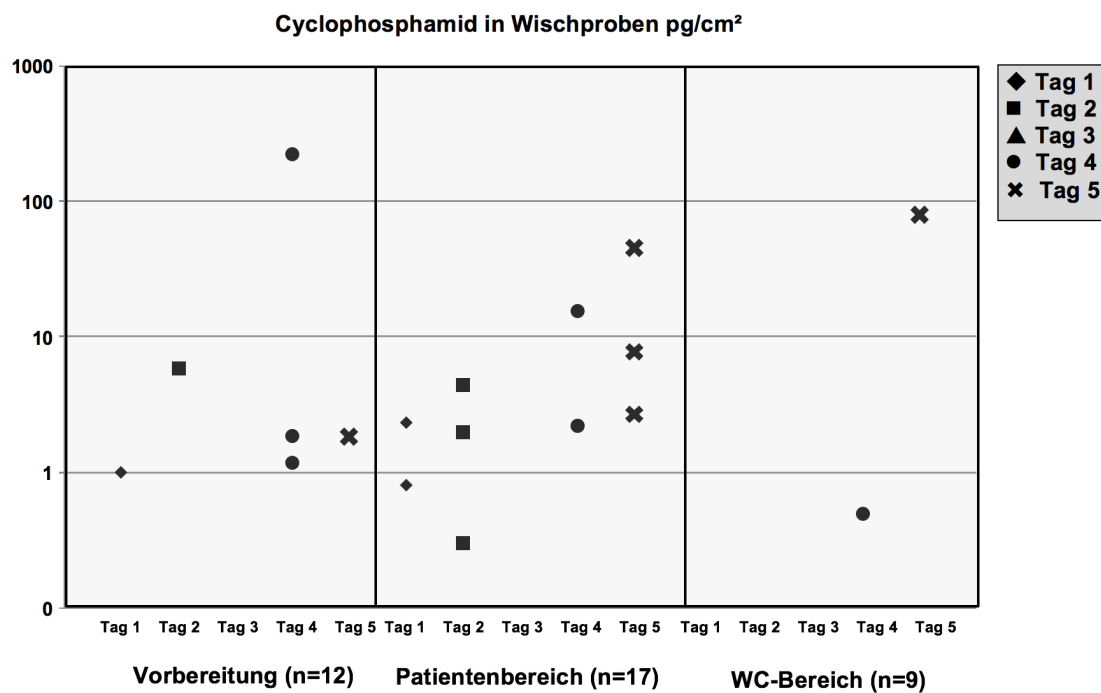


Abbildung 21: CP-Kontamination der einzelnen Bereiche im Wochenverlauf in Klinik A

Ergebnisse in Klinik B

Die 5-FU-Wischproben im Bereich der „Vorbereitung“ waren zur Hälfte positiv (0,29 pg/cm² - 0,56 pg/cm²). Der Patientenbereich, dessen Wischproben zu 64% positiv waren, zeigte 5-FU-Kontaminationen von bis zu 137,50 pg/cm. Die 5-FU-Rückstände im WC-Bereich lagen bei 0,30 pg/cm² - 1744,22 pg/cm² (69% positive Wischproben).

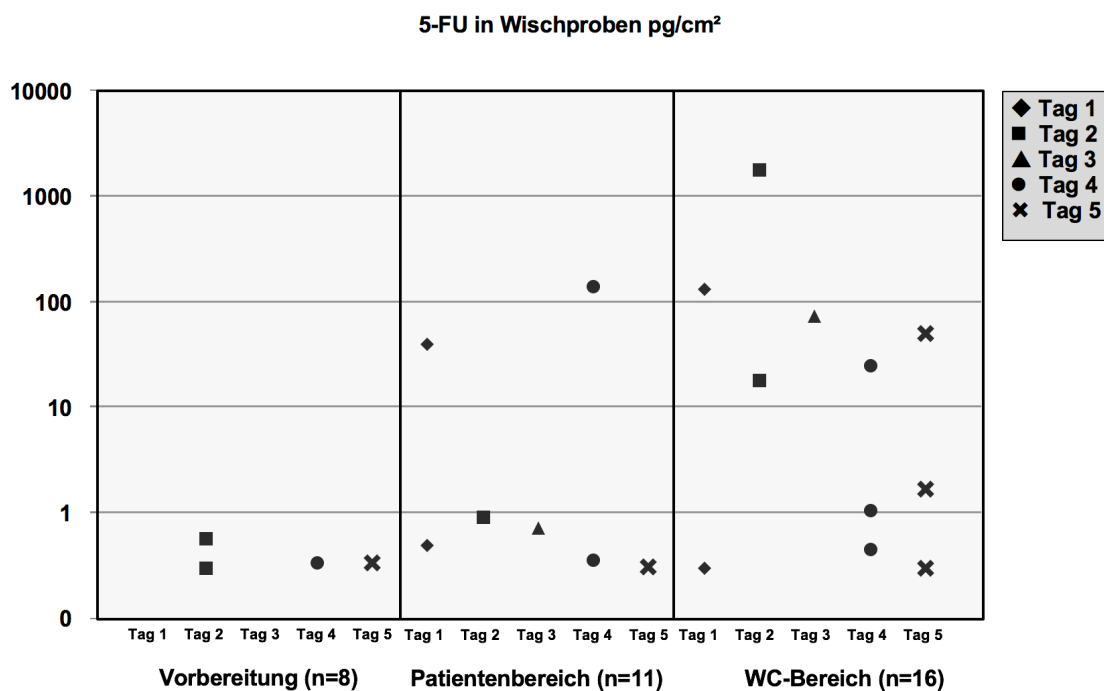


Abbildung 22: 5-FU-Kontamination der einzelnen Bereiche im Wochenverlauf in Klinik B

Platin-Verunreinigungen (siehe Abbildung 23) ließen sich in allen Wischproben des WC-Bereiches nachweisen (0,15 pg/cm² - 555,56 pg/cm²). Es war kein Trend im Verlauf der Studienwoche zu erkennen. Die Kontaminationen des Patientenbereichs waren zu 70% positiv (0,14 pg/cm² - 1,52 pg/cm²), die Wischproben der „Vorbereitung“ zu 67% (0,14 pg/cm² - 3,89 pg/cm²).

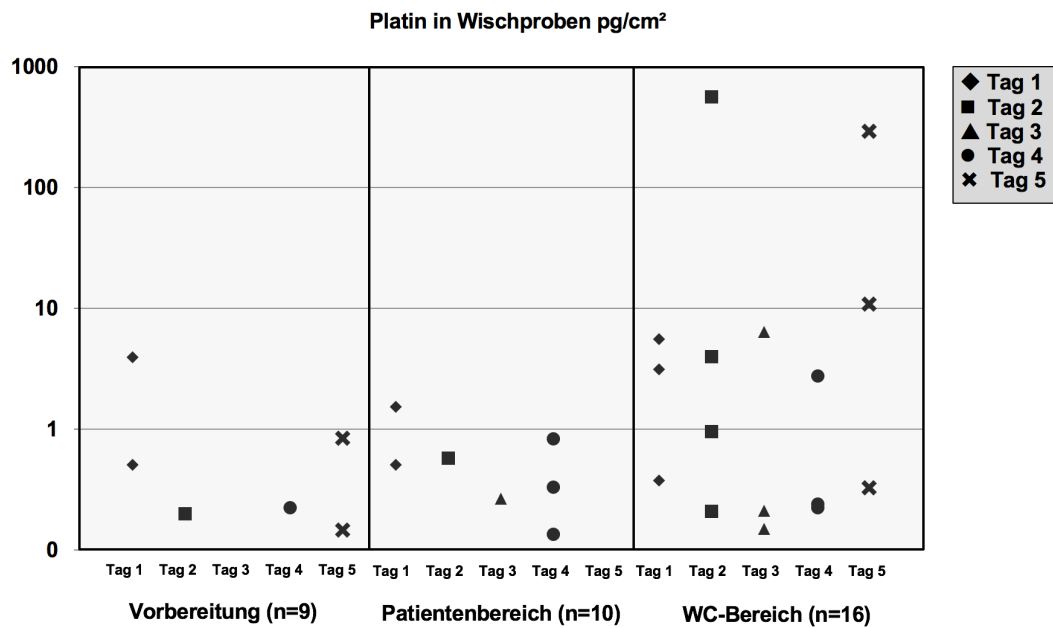


Abbildung 23: Pt-Kontamination der einzelnen Bereiche im Wochenverlauf in Klinik B

8.6 Wischprobenergebnisse Klinik A und B im Wochenverlauf

8.6.1 Wischproben der Klinik A im Wochenverlauf

Die Abbildungen 24 bis 26 zeigen das Kontaminationsprofil aller in der Studienwoche erhobenen Wischproben in Klinik A, mit den dazugehörigen Perzentil-Markierungen (gestrichelte Linien).

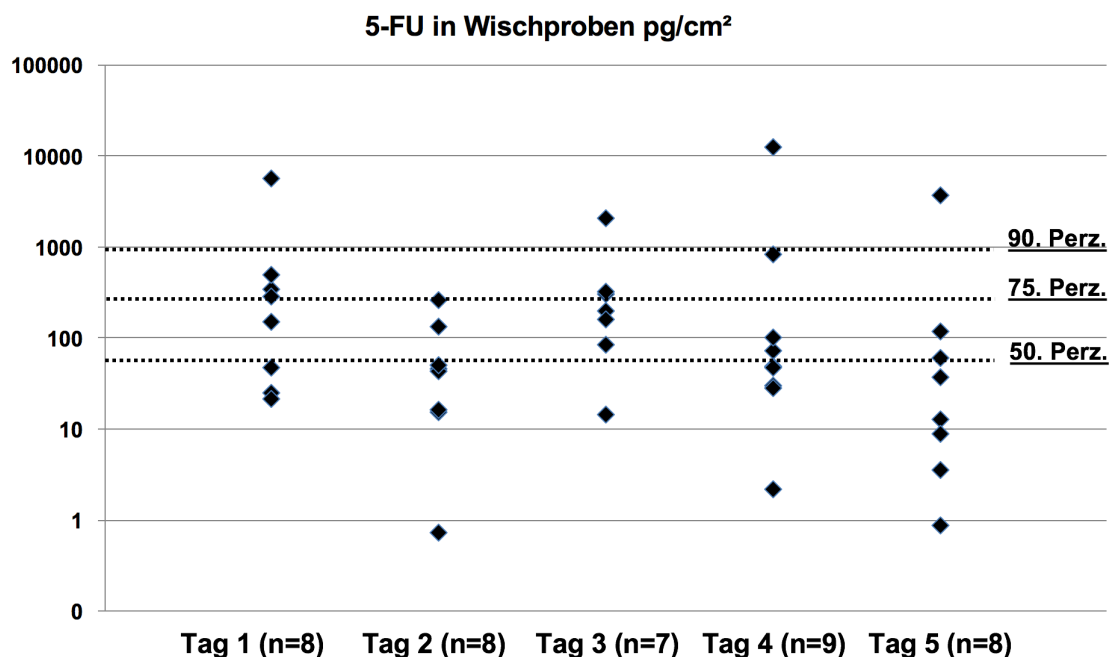


Abbildung 24: 5-FU-Kontamination mit Perzentilen in Klinik A

5-FU war die gesamte Studienwoche über nachzuweisen, alle 40 Wischproben befanden sich oberhalb der Nachweisgrenze. Die 50. Perzentile lag bei 55,0 pg/cm², die 75. Perzentile bei 267,7 pg/cm² und die 90. Perzentile bei 958,3 pg/cm². Höchst gemessener Wert (12.619 pg/cm²) war die Oberfläche des Deckels des Zytostatika-Mülleimers. Weitere stark verunreinigte Wischorte, die allesamt über der 90. Perzentile lagen, waren ein zufällig beprobter Infusionsständer am ersten Tag (5.750 pg/cm²) und das Bedienfeld eines Infusomaten am fünften Tag (3.666 pg/cm²).

Abbildung 25 zeigt analog zu Abbildung 24 das Kontaminationsprofil mit Pt. Alle Wischproben lagen oberhalb 0,1 pg/cm² und waren somit positiv. Extrem kontaminiert war eine Wischprobe des Bedienfeldes des Steckbeckenspülers am zweiten Tag (181.818 pg/cm²). Die Oberfläche eines Patientenbeistelltisches war mit 2083 pg/cm² ebenfalls stark verunreinigt. Am Tag zuvor wurde dem Patienten 480 mg Carboplatin verabreicht. Auf dem Boden unterhalb des Infusionsständers und des WC-Bereichs im selbigen Zimmer konnten ebenfalls starke Kontaminationen mit Pt nachgewiesen werden (70 pg/cm² und 30 pg/cm²).

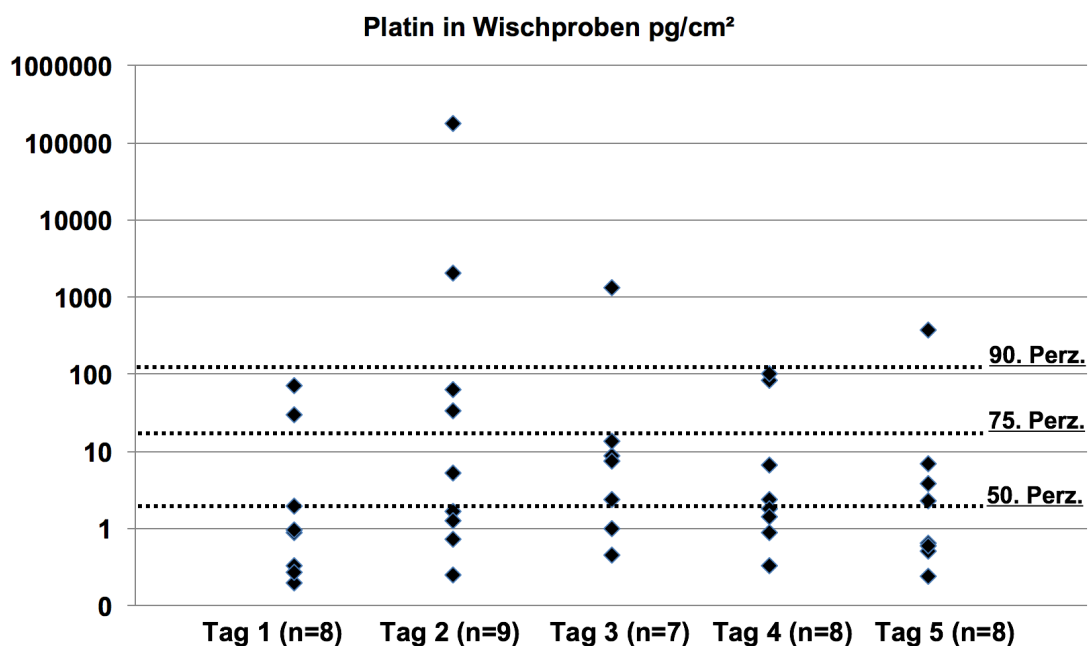


Abbildung 25: Pt-Kontamination mit Perzentilen in Klinik A

Über die Hälfte der Wischproben für CP (52,3%) befanden sich unterhalb der Nachweisgrenze (<0,2 ng/Probe), die 75. Perzentile lag bei 2,3 pg/cm² und die 90. Perzentile bei 36 pg/cm².

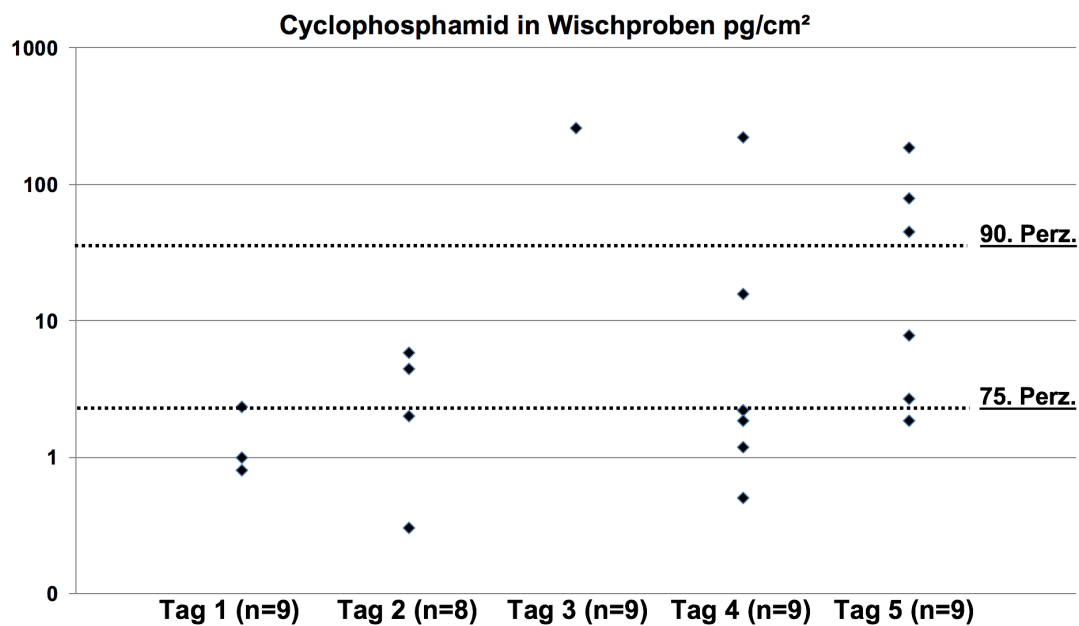


Abbildung 26: CP-Kontamination mit Perzentilen in Klinik A

8.6.2 Wischproben der Klinik B im Wochenverlauf

Die folgenden Streudiagramme (Abbildungen 27 bis 28) zeigen die Ergebnisse der Wischorte aus Klinik B.

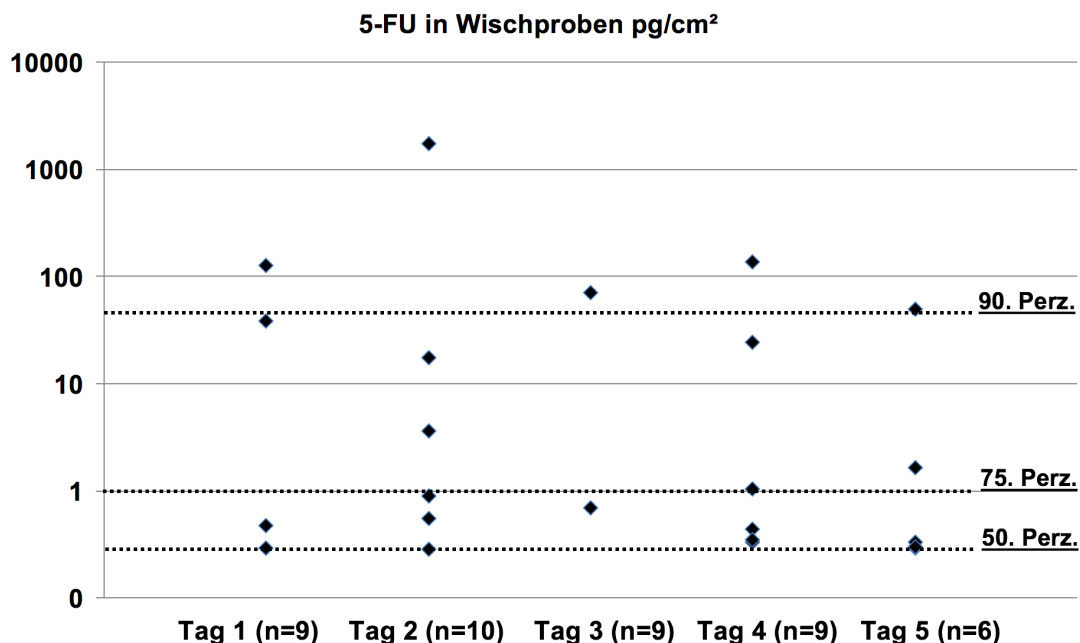


Abbildung 27: 5-FU-Kontamination mit Perzentilen in Klinik B

54,8 % der 5-FU-Wischproben waren positiv. Die 90. Perzentile lag bei 47,0 pg/cm², die 75. Perzentile bei 1,0 pg/cm² und der Median bei 0,3 pg/cm². Der höchste Wert ließ sich an Tag 2 auf dem WC-Boden eines Patientenzimmers nachweisen (1744 pg/cm²). Am Tag zuvor wurde dem in diesem Zimmer befindlichen Patienten eine Zytostatika-Mischung aus Oxaliplatin und 5-FU verabreicht.

Wischproben die auf Pt untersucht wurden, waren zu 81,6% positiv (>0,1 pg/cm²). Der Wischort mit der höchsten Platin-Belastung war ebenfalls der WC-Boden eines Patientenzimmers, in welchem einen Tag zuvor einem Patienten eine Zytostatika-Mischung aus Oxaliplatin und 5-FU verabreicht wurde (556 pg/cm²).

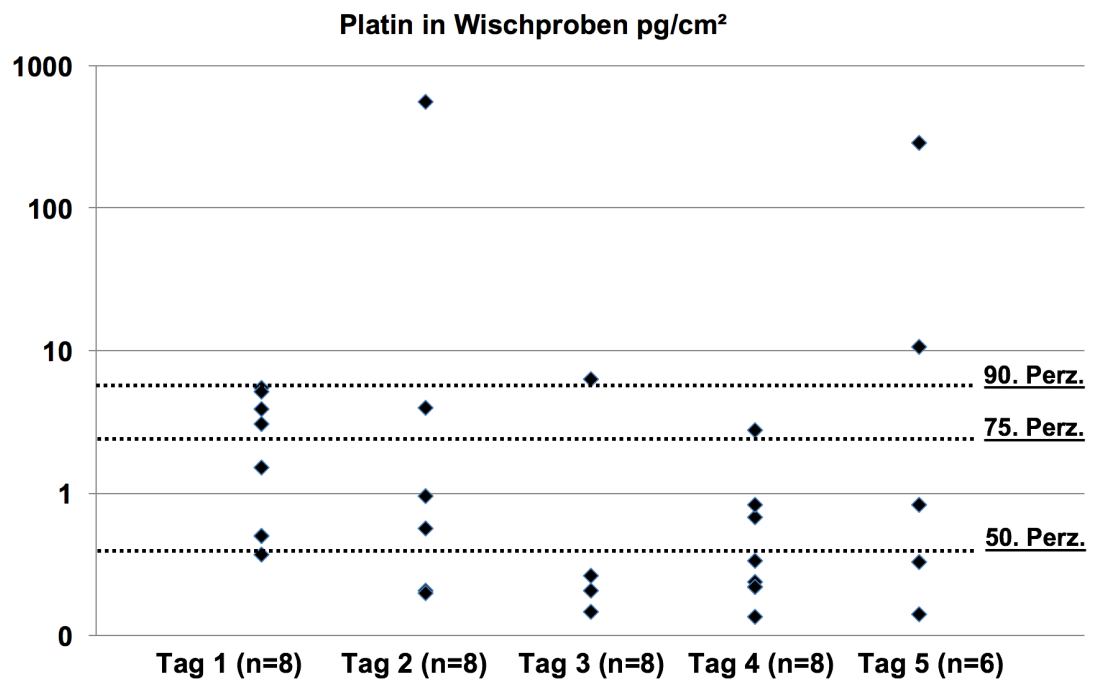


Abbildung 28: Pt-Kontamination mit Perzentilen in Klinik B

9. Diskussion

Zytostatika sind Arzneimittel, die wegen ihrer zelltoxischen Effekte zur Behandlung von Krebserkrankungen eingesetzt werden. Aufgrund ihrer Wirkungsweise verfügen Zytostatika aber auch über kanzerogene, mutagene und reproduktionstoxische Eigenschaften, die den Organismus schädigen können. Anlass für die Durchführung dieser Studie waren vorausgehende Publikationen, die zeigten, dass im Umfeld von Krebspatienten erhebliche Zytostatika-Kontaminationen nachweisbar waren [35-38]. Durch den zunehmenden Einsatz von Zytostatika erhöht sich dementsprechend auch das Expositionsrisiko für Beschäftigte (Pflegepersonal, Ärzte/-innen) beim täglichen Umgang mit Krebspatienten im stationären Krankenhausbetrieb. Ziel dieser Studie war daher zum einen die Überprüfung, ob im stationären Umfeld von Chemotherapie-Patienten Zytostatika-Rückstände zu finden sind und wenn ja, in welchen Konzentrationen. Zum anderen sollte untersucht werden, ob Zytostatika-Spuren im Urin der exponierten Pflegekräfte und Ärzte/-innen nachweisbar sind. Um eine potentielle Exposition zu untersuchen, wurden zwei Kliniken im Raum Südbayern für jeweils eine Woche beprobt.

9.1 Diskussion der Methoden

Ein Umgebungs-Monitoring mittels Wischproben ist eine etablierte Methode, um Kontaminationen aufzudecken und wird seit Jahren erfolgreich praktiziert [35, 36, 39-42]. Die tägliche Beprobung der beiden Kliniken für jeweils eine gesamte Woche (Montag bis Freitag) stellt eine große Stichprobe dar. Die Wischprobennahme in den beiden Krankenhäusern erwies sich als unproblematisch. Um eine gute Vergleichbarkeit zu garantieren, wurden alle Proben ausschließlich vom Doktoranden des Instituts für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München genommen. Wischprobenorte wurde im Protokoll eindeutig mit Fläche und Datum der Probennahme versehen. Die während der Studienwoche täglich beprobten Flächen wurden mit einem wasserfesten Stift markiert. Somit war sichergestellt, dass stets identische Flächen beprobt wurden und daher eine gute Vergleichbarkeit der Analyseergebnisse im Wochenverlauf gegeben war.

Während der jeweiligen Studienwoche wurden den Mitarbeitern keine Zwischenergebnisse mitgeteilt, um eine potentielle Anpassung der Arbeitsweise zu vermeiden. Für die Studienteilnehmer standen zur Urinabgabe täglich mit Namen versehene Urinbecher zur Verfügung, die anschließend vom Doktoranden in die bereits codierten Probegefäße umgefüllt wurden. Handschuhe wurden dabei nach jedem Umfüllvorgang des Urins gewechselt. Da Urinproben von stationären Krebspatienten erwartungsgemäß stark mit Zytostatika belastet sind, wurden sie räumlich getrennt von den Urinproben des Stationspersonals gelagert, um eine Kreuzkontamination auszuschließen. Das Biomonitoring stellt ein gutes Verfahren dar, um die innere Belastung der Probanden zu messen und gibt Hinweise auf eine mögliche Inkorporation von Gefahrstoffen am Arbeitsplatz. Turci et al. [43] kommen in ihrem Review zu dem Schluss, dass die Analyse des Urins auf Zytostatika-Rückstände als Monitoring-Methode bedeutsamer ist, als die Untersuchung auf genotoxische Veränderungen wie z.B. DNA-Strangbrüche oder Punktmutationen.

9.2 Diskussion der Wischproben-Ergebnisse

In den zwei teilnehmenden stationär-onkologischen Stationen der beiden Kliniken konnten während der beiden Studienwochen erhebliche Oberflächenkontaminationen nachgewiesen werden. Insgesamt 91% der Platin-Wischproben waren positiv ($>0,1 \text{ pg/cm}^2$). Dabei muss jedoch beachtet werden, dass sich die Ergebnisse auf die Gesamtkonzentration von Platin beziehen und es sich um keine direkte Quantifizierung von Cis-, Carbo- und Oxaliplatin handelt. Die tatsächliche Arzneimittelkonzentration der Platinverbindungen liegt nach Einberechnung der entsprechenden Faktoren höher (Cisplatin 1,54, Carboplatin 1,90, Oxaliplatin 2,04). Platin ist ein ubiquitär vorkommendes Edelmetall, das sich in der Umwelt z.B. durch Emission aus Abgaskatalysatoren anreichert. Diese Rückstände verteilen sich durch Straßenschuhe auch in Krankenhäusern. Platinkonzentrationen in Wischproben liegen jedoch erfahrungsgemäß unterhalb von $0,1 \text{ pg/cm}^2$ und werden deshalb erst über $0,1 \text{ pg/cm}^2$ als positiv klassifiziert [44].

Etwa drei Viertel der Wischproben, die auf 5-FU untersucht wurden, lagen oberhalb der Nachweisgrenze. Es ist jedoch zu beachten, dass lediglich 15% des

systemisch zirkulierenden 5-FU chemisch unverändert renal ausgeschieden werden, 80% hingegen als Stoffwechselendprodukt FBAL [16, 17]. Erwartungsgemäß sollten sich deshalb Kontaminationen mit 5-FU vor allem auf die Bereiche der Vorbereitung der Infusionslösungen und Beprobungen der Infusionsständer und -pumpen konzentrieren, in denen direkt mit dem unmetabolisierten Ausgangsstoff 5-FU gearbeitet wird. In Klinik A ist diesbezüglich ein klarer Trend zu erkennen, denn der Großteil der stark kontaminierten Wischproben lag im Bereich der Zubereitung und des Patientenbereichs. Der WC-Bereich war im Vergleich dazu geringer mit 5-FU kontaminiert. In Klinik B befand sich paradoxerweise der Großteil der Kontamination mit unmetabolisiertem 5-FU im WC-Bereich. Grund hierfür könnte eine ungewollte Freisetzung der Zytostatika-Lösung während der Studienwoche und eine damit einhergehende Kontamination einer täglich beprobten Oberfläche gewesen sein.

CP wurde während der Studienwoche lediglich stationären Patienten der Klinik A verabreicht. Fast jede zweite Oberflächenprobe (47,7%) befand sich dabei oberhalb der Nachweisgrenze und war somit positiv. Den stationären Patienten in Klinik B wurden hingegen während der Studienwoche keine CP-Zytostatika verabreicht und alle Oberflächenproben lagen erwartungsgemäß unterhalb der Nachweisgrenze.

Interessanterweise fanden sich vereinzelt positive Wischproben für IF (insgesamt 13,2%), obwohl im Studienzeitraum weder in Klinik A noch in Klinik B IF angeliefert oder verabreicht wurde. In Klinik A fanden sich regelmäßig IF-Kontaminationen auf der gemeinsamen Patientenwaage vor dem Schwesternstützpunkt (bis zu 2,3 pg/cm²). Zudem konnte auf der Oberfläche des Zytostatika-Mülleimers (Abwurf der bereits infundierten Chemotherapeutika-Behältnisse) IF in Höhe von 2,9 pg/cm² nachgewiesen werden. Der Boden des Desinfektor-Raumes in Klinik B zeigte IF-Rückstände in Höhe von 8,0 pg/cm², der Fußboden vor Patiententoiletten bis zu 3,1 pg/cm². Hierbei muss es sich um Altlasten oder Rückständen von länger zurückliegenden Kontaminationen handeln.

Neben möglichen unbeabsichtigten Spritzern während des Umganges mit Chemotherapie-Infusionen sowie den Zytostatika-Ausscheidungen durch den Urin scheint der Schweiß der Krebspatienten eine weitere wichtige potentielle Quelle für Kontaminationen im stationären Bereich zu sein. Wischproben der Haut zweier Patienten zeigten nach der intravenösen Zytostatika-Applikation höchste Kontaminationen für CP (186,6 pg/cm², 258,8 pg/cm²). Im Vergleich wiesen der Boden vor dem Zytostatika-Raum und das Bedienfeld des Steckbeckenspülers weitaus geringere CP-Verunreinigungen auf. Interessant wäre eine gezielte Beprobung der Handschuhe der Pflegekräfte gewesen, die während der Studienwoche den zwei oben genannten Patienten zugewiesen und ihnen bei der täglichen körperlichen Pflege behilflich waren. Da uns jedoch die Analysenergebnisse erst nach der Studienwoche vorlagen, war keine gezielte Beprobung mehr möglich.

Tabelle 9: Überblick der Flächenkontamination

Flächenkontamination (pg/cm ²)				
Klinik A				
Zytostatikum	Median	75. Perz.	90. Perz.	Maximum
5-FU	55,0	267,7	958,3	12619,1
Platin	2,1	17,5	127,6	181818,2
Cyclophosphamid	0	2,3	36,0	258,8
Ifosfamid	0	0	0,8	2,9
Klinik B				
Zytostatikum	Median	75. Perz.	90. Perz.	Maximum
5-FU	0,3	1,0	47,0	1744,2
Platin	0,4	2,5	5,7	555,6
Cyclophosphamid	0	0	0	0
Ifosfamid	0	0	1,9	8

Im Vergleich der beiden Kliniken waren die Oberflächen in Klinik A deutlich stärker mit 5-FU und Platinrückständen kontaminiert als in Klinik B. Sowohl die maximalen Werte für 5-FU, Platin und CP, als auch die Perzentilen waren hier höher (siehe Tabelle 9). Mengenmäßig wurde jedoch während der Studienwoche in Klinik B erheblich mehr 5-FU appliziert, platinhaltige Zytostatika wurden in ähnlicher Menge verabreicht. Die Urinproben der Patienten beider Kliniken, die während der Studienwoche eine Chemotherapie erhalten haben, zeigten im Urin

erwartungsgemäß hohe Rückstände der Zytostatika (Pt bis 267 mg/L, 5-FU bis 72 mg/L). Dabei hing die Konzentration von der verabreichten Menge des Chemotherapeutikums, der individuellen Eliminationskinetik und dem Zeitpunkt der Urinprobe ab. Da während der Studienwoche von keiner versehentlichen Freisetzung von Zytostatika während der Vorbereitung oder Applikation der Infusionen berichtet wurde, könnte ein unsachgemäßes Hantieren mit benutzten Urinflaschen durch Pflegekräfte ein Grund für die massive Kontamination des WC-Bereiches und des Desinfektor-Raumes in Klinik A sein.

9.3 Diskussion der Urinproben des stationären Personals

Das Biomonitoring der Pflegekräfte und Ärzte war überwiegend unauffällig, eine systemische Aufnahme von Chemotherapeutika ist daher unwahrscheinlich. Lediglich bei zwei Pflegekräften aus Klinik A (siehe Abbildung 29 und Abbildung 16) zeigten sich im Urin Platinrückstände leicht oberhalb des Referenzwertes (Proband Y: 16,2 ng/L, Proband X: 10,3 ng/L). In diesem Fall ist es durchaus möglich, dass es bei den beiden Pflegekräften zu einer akzidentiellen dermalen Aufnahme von platinhaltigen Zytostatika gekommen ist. Die zugehörigen Kreatininwerte (beide 92 mg/dl) waren im physiologischen Bereich, es handelte sich folglich um keine extrem verdünnten oder konzentrierten Urinproben. Beide Probanden verneinten im Fragebogen Zahnfüllungen oder Brücken aus Gold, die Rückstände könnten somit als repräsentatives Maß der inneren Belastung angesehen werden. Die zwei Pflegekräfte verneinten zudem einen Kontakt mit Patientenausscheidungen (Kot, Urin, Schweiß), ebenso wie eine Kontamination mit Zytostatika oder das Anwenden eines Spill-Kits. Proband Y gab an, Einmalhandschuhe nicht konsequent beim Auspacken und Vorbereiten der Zytostatika-Infusionen zu tragen, ebenso bei der Pflege des Patienten (Waschen, Wechsel des Bettbezuges). Proband X hingegen trug bei der Vorbereitung der Infusionssysteme konsequent medizinische Einmalhandschuhe, jedoch nicht bei der Pflege der Patienten.

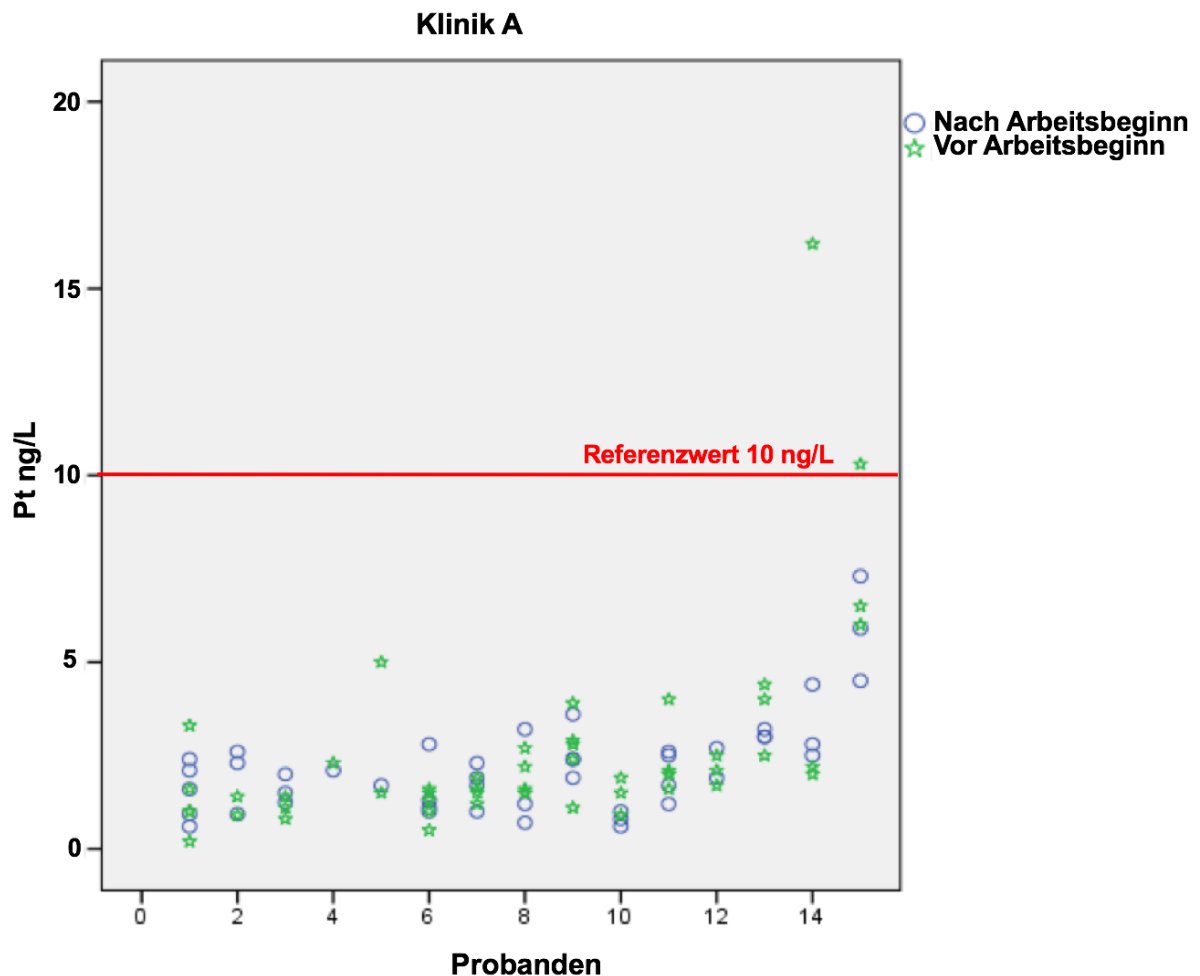


Abbildung 29: Übersicht der Urinproben-Ergebnisse der Probanden in Klinik A
 Ausgenommen der Pflegekraft mit den stark erhöhten Platinwerten (3500,0 – 9730,0 ng/L)

In den restlich erhobenen Probandenurinen waren die Kreatininkonzentrationen jedoch teilweise diuresebedingt außerhalb des physiologischen Bereiches. Um die Vergleichbarkeit der Platinwerte zu gewährleisten, wurden die Analysenergebnisse daher ohne Kreatininbezug angegeben.

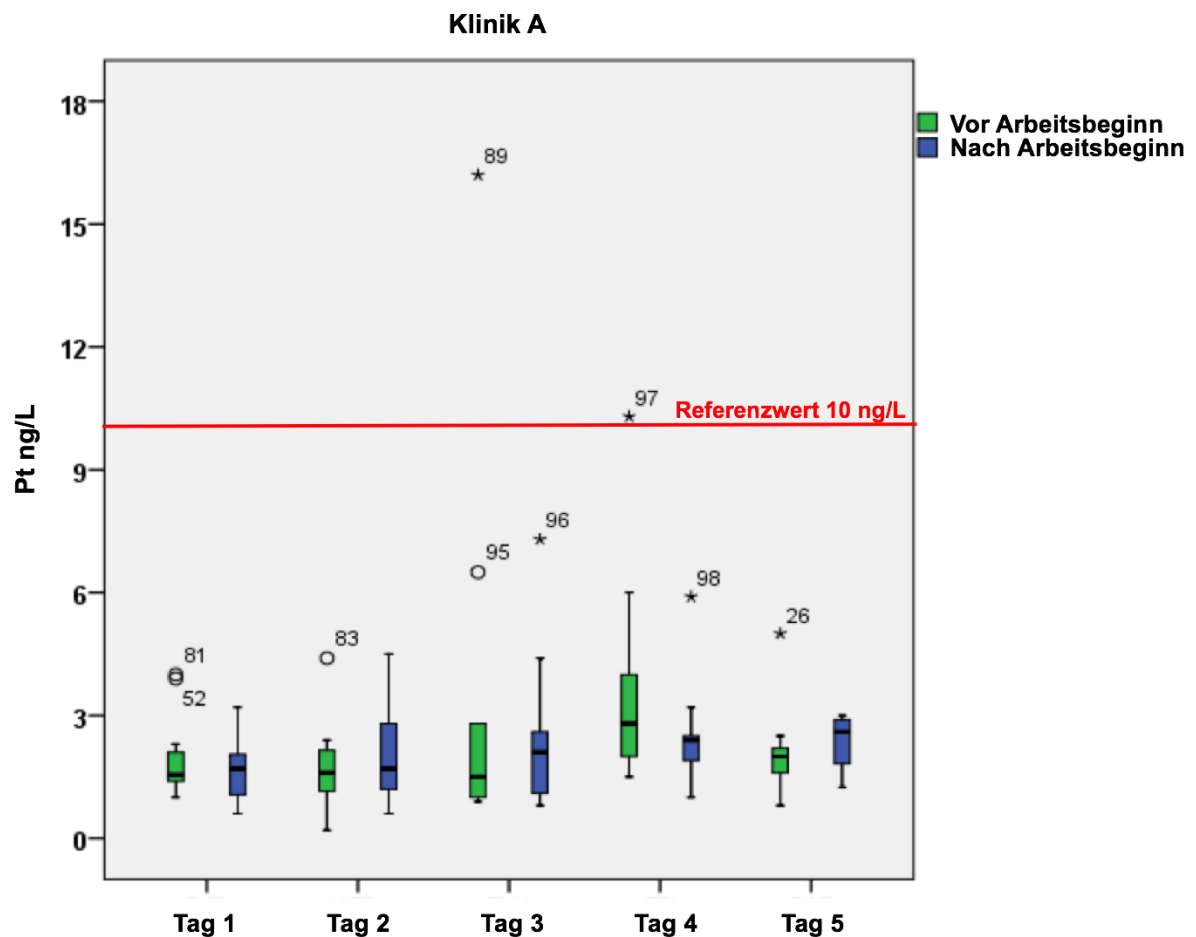


Abbildung 30: Übersicht der Urinproben-Ergebnisse in Klinik A im Wochenverlauf
 Ausgenommen der Pflegekraft mit den stark erhöhten Platinwerten (3500,0 – 9730,0 ng/L)

Abbildung 30 verdeutlicht, dass in Klinik A im Wochenverlauf kein signifikanter Unterschied zwischen den abgegebenen Urinproben vor- und nach dem Arbeitsbeginn bestand.

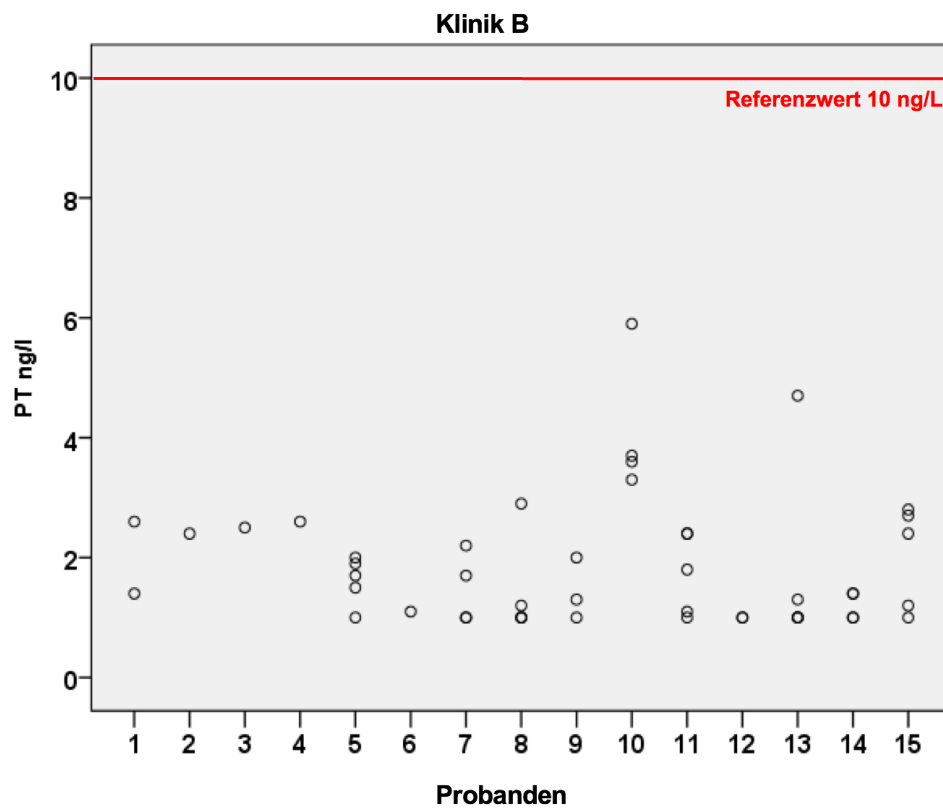


Abbildung 31: Übersicht der Urinproben-Ergebnisse der Probanden in Klinik B

In Klinik B hingegen lagen die Platinrückstände aller Urinproben der Probanden (Pflegekräfte, Ärzte/-innen) unterhalb des Referenzwertes (siehe Abbildung 31)

Es lässt sich schlussfolgern, dass das konsequente Tragen von medizinischen Einmalhandschuhen unbedingt bei jeglicher Tätigkeit im Zytostatika-Bereich erforderlich ist und bei potentieller Exposition effektiv vor einer dermalen Aufnahme schützt.

9.4 Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien

Aufgrund des stetig steigenden Einsatzes von Zytostatika und Erweiterung der Indikationen ist die berufsbedingte Exposition gegenüber diesen zytotoxischen Substanzen in den Fokus internationaler Forschung geraten.

Wisch- und Urinproben im stationären Bereich

Kibby (2017) [40] fasste in seiner kürzlich publizierten Übersichtsarbeit Studien zusammen, die in den letzten 25 Jahren sowohl Flächenkontaminationen im medizinischen Bereich (Apotheken, onkologische Stationen) und parallel dazu die Urine der dort beschäftigten Mitarbeiter untersuchten. Obwohl in den 21 untersuchten Studien keine statistische Korrelation zwischen den Wisch- und Urinproben nachweisbar waren, zeigte sich durch verbesserte Schutzmaßnahmen ein Rückgang an Kontaminationen im Umgebungs- und Biomonitoring.

Fransman et al. (2007) berichteten in ihrer Analyse sowohl über einen Rückgang der Flächenkontaminationen, als auch der Rückstände im Urin von Pflegekräften für CP [45]. Die erhobenen Wischproben auf den onkologischen Stationen und Tageskliniken im Jahre 1997 waren noch zu 78% positiv, im Jahre 2000 lediglich zu 46%. Gleichzeitig verringerte sich die Anzahl an positiven Urinproben für CP der Pflegekräfte innerhalb dieser 3 Jahre um den Faktor 4. Fransman führt die Verbesserung des Kontaminationsniveaus auf die verstärkten Sicherheitsvorkehrungen zurück (Einführung von Luer-Lock-Anschlüssen, Entlüftung der Infusionssysteme mit Trägerlösungen).

In zwei japanischen Studien zeigte sich eine signifikant verminderte Flächenkontamination und verringerte CP-Rückstände im Urin durch den Gebrauch von geschlossenen Infusionssystemen [46]. Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen den Kontaminationen in Wisch- und Urinproben war jedoch nicht nachweisbar [47].

Sottani et al. (2010) werteten Umgebungs- und Biomonitoring-Ergebnisse (CP und IF) italienischer Krankenhausapotheken über einen Zeitraum von 10 Jahren (1998 - 2007) aus [48]. Interessanterweise zeigte sich ab dem Jahr 2003 ein

starker Rückgang der Kontamination in den Krankenhausapotheken und eine Verringerung der positiven Urinproben der Mitarbeiter etwa zeitgleich mit der Einführung von Empfehlungen zum sicheren Umgang mit Zytostatika. Während zu Beginn der Studie um die 30% der Probandenurine kontaminiert waren, sank der positive Anteil nach wenigen Jahren auf 2%. In den letzten Untersuchungen (2006, 2007) waren keine Zytostatika-Rückstände im Urin nachweisbar.

Eine nachfolgende Studie aus dem Jahr 2012 untersuchte vier italienische Krankenhauseinrichtungen in Norditalien auf CP, IF und Gemcitabin [49]. Die Beprobungen der Oberflächen in den Krankenhausapotheken zeigten weitaus höhere Kontaminationen als im Patientenbereich. Die Kontamination im Patientenbereich für CP liegen im Vergleich zu unserer Studie deutlich höher (Sottani: WC-Boden Patientenbereich Mittelwert: 8733 pg/cm², Tablett für den Transport der Infusionsbeutel Mittelwert 1582 pg/cm²). Hierbei ist anzumerken, dass in den von uns beprobten Krankenhäusern während der Studienwoche weniger CP verabreicht wurde (Klinik A 2200 g CP, Klinik B 0 g CP). Jedoch fanden sich bei Sottani et al. weder vor noch nach der Arbeitsschicht im Zytostatika-Bereich beachtliche Rückstände in den Urinproben (22 Urinproben von Mitarbeitern in der Krankenhausapotheke, 78 Urinproben von Pflegekräften). Hon et al. (2015) untersuchten das klinische Personal onkologischer Einrichtungen auf CP-Rückstände im Urin [6]. Knapp über die Hälfte der Probanden zeigte Werte oberhalb der Nachweisgrenze (0,05 ng/ml), der maximale Wert war 2,37 ng/ml. Es zeigte sich, dass diejenigen Probanden, deren Aufgabenbereich den Umgang mit Zytostatika vorsah, signifikant höhere Urinwerte hatten. Des Weiteren stellte sich heraus, dass unzureichend geschultes Personal ebenfalls erhöhte CP-Rückstände aufwies. Eine weitere Studie [50] aus dem Jahr 2014 berichtet über ähnliche Ergebnisse: Ein Drittel der Krankenschwestern, deren Tätigkeit sich nicht in den Bereich mit Zytostatika erstreckte, wurden trotzdem positiv auf CP-Rückstände im Urin getestet (Maximaler Wert: 286 ng/24 Stunden). Ramphal et. al folgerten, dass sich das Expositionsrisiko für Arbeitnehmer im Krankenhaus nicht nur auf onkologischen Räumlichkeiten beschränkt. Ungeschützte Arbeitnehmer wie z.B. Physiotherapeuten, Sachbearbeiter oder auch Besucher sind somit potentiell kontaminierten Flächen ausgesetzt.

Im Rahmen unserer Studie zeigten sich die Urinproben der Pflegekräfte und Ärzte/-innen unauffällig. Lediglich in zwei Urinproben konnten leicht erhöhte Platinrückstände nachgewiesen werden, die Restlichen befanden sich unterhalb des Referenzwertes von 10 ng/L [34].

Eine multizentrische Studie aus dem Jahr 2015 untersuchte 51 kanadische Krankenhäuser im Apotheken- und Krankenhausbereich unter anderem auf Kontaminationen mit CP und IF [35]. Insgesamt wurden 281 Wischproben im Krankenhausbereich analysiert, dabei zeigten sich 53% positiv für CP und 15% für IF. Die 75. Perzentile der untersuchten Flächen im Patientenbereich lag sowohl für CP als auch für IF höher als unsere Ergebnisse (Janes: CP 75. Perz. 9,06 pg/cm², IF 75. Perz. 1,43 pg/cm²). Ein Grund ist sicherlich, dass Zytostatika in den beprobten Räumlichkeiten vor Ort auf Station zubereitet wurden. Wischorte waren beispielsweise die Ablagefläche für Zytostatika, die Außenseite der Infusionsbeutel und die Armlehnen für die Applikation der Chemotherapeutika. In den stationären Einrichtungen unserer Studie wurden die Zytostatika-Infusionen zentralisiert in den jeweiligen Klinikapotheken zubereitet und infusionsbereit angeliefert, so dass das klinische Personal den Patienten lediglich die Infusionen verabreichen musste. Dadurch ist beim An- und Abstecken der Zytostatika-Infusionen das Risiko für Kontaminationen gering.

Insgesamt zeigte sich, dass die Kontaminationen unseres Monitorings im Vergleich zu oben genannten internationalen Studien in einer ähnlichen Größenordnung lagen.

Wischproben von Handschuhen und Haut der Mitarbeiter

Da die dermale Route als Hauptaufnahmeweg für Zytostatika angesehen wird [9-11], ist das Tragen von Handschuhen ein essentieller Bestandteil der persönlichen Schutzausrüstung. Eine Forschergruppe aus Kanada berichtete über Kontaminationen von Latexhandschuhen und Händen von Angestellten im stationären Krankenhausbetrieb [51]. Es wurden insgesamt 225 Wischproben erhoben, von welchen 20% Kontaminationen mit CP (>LOD von 0,36 ng/Probe) aufwiesen. Interessanterweise waren vor allem diejenigen Berufsgruppen betroffen, die keinen direkten Kontakt mit Zytostatika haben (keine Applikation

und Zubereitung von Zytostatika) und daher meist auch keine Schutzhandschuhe tragen, wie zum Beispiel Pförtner, Stationshelfer und Diätassistenten. Im Gegensatz zu Pflegekräften erhielten sie keine oder nur wenige Schulungen zur sicheren Handhabung von Zytostatika. Paradoxe Weise zeigte sich die höchste dermale Kontamination bei einem Probanden, der keinen wesentlichen Kontakt mit CP während der Arbeitsschicht hatte (22,8 ng/Probe). Die in unserer Studie gemessenen Kontaminationen an Handschuhen ließen sich ausschließlich nach der Vorbereitung und Applikation des Zytostatikums nachweisen. Es handelte sich hierbei um Pflegekräfte, die im Umgang mit Zytostatika geschult waren. Das Tragen von medizinischen Einmalhandschuhen bei potentiell gefährdenden Tätigkeiten während des Stationsalltages wurde weitgehend umgesetzt (siehe Fragebogen). Trotz des konsequenten Tragens der Latexhandschuhe zeigten sich jedoch bei Beprobung der Haut (Oberseite der beiden Unterarme und der Stirn) einer Pflegekraft nach Schichtende 5-FU-Rückstände (3,6 pg/cm²). Bei weiteren Untersuchungen der Haut jeweils verschiedener Pflegekräfte nach Schichtende fanden sich ebenfalls platinhaltige Rückstände (0,08 pg/cm², 0,68 pg/cm², 5,2 pg/cm²). Möglicherweise könnte eine ungewollte Verschleppung von Zytostatika über Patientenausscheidungen Grund für die Zytostatika-Rückstände auf der Haut der Pflegekräfte gewesen sein. Dermal CP- oder IF-Rückstände konnten hingegen bei keinem Probanden nachgewiesen werden. In unserer Studie konnten wir zeigen, dass Urinproben von stationären Krebspatienten massive Rückstände des zuvor applizierten Zytostatikums bzw. dessen Metabolit aufwiesen (Median aller Patientenurine: Pt 35 mg/ml, 5-FU 17 mg/ml, FBAL 181 mg/ml, CP 135 mg/ml). Auch Wischproben der Patientenhaut (Oberseite der beiden Unterarme und der Stirn) zeigten erwartungsgemäß Rückstände der zuvor verabreichten Zytostatika. Darüber berichtet ebenfalls eine Studie aus dem Jahre 2005 [10]. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass Patientenschweiß und Urin im stationären Klinikbetrieb eine wichtige Kontaminationsquelle für Zytostatika-Rückstände auf Oberflächen zu sein scheint.

Wischproben von Tageskliniken

Bei der Gegenüberstellung mit Flächenbelastungen in onkologischen Tageskliniken [36] zeigte sich Klinik A für 5-FU und Pt höher kontaminiert. Für CP und IF waren hingegen geringere Belastungen im Vergleich zu den Tageskliniken nachzuweisen (siehe Tabelle 9 und Tabelle 10). Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass es während der gesamten Studienwoche zu keiner Anlieferung und Applikation von IF gekommen ist. In Klinik B lagen die nachweisbaren Mengen der Zytostatika (5-FU, Pt, CP, IF) unterhalb der Werte der Tageskliniken.

Tabelle 10: Flächenkontamination der Tageskliniken im Vergleich zu unserer Studie

Flächenkontamination (pg/cm ²)			
Kopp, B., et al. 2013			
Zytostatikum	Median	75. Perz.	90. Perz.
5-FU	8,1	48,3	216
Platin	1,6	10,3	81,0
Cyclophosphamid	0,4	4,5	36,2
Ifosfamid	0	3,1	39,8
Klinik A			
Zytostatikum	Median	75. Perz.	90. Perz.
5-FU	55,0	267,7	958,3
Platin	2,1	17,5	127,6
Cyclophosphamid	0	2,3	36,0
Ifosfamid	0	0	0,8
Klinik B			
Zytostatikum	Median	75. Perz.	90. Perz.
5-FU	0,3	1,0	47,0
Platin	0,4	2,5	5,7
Cyclophosphamid	0	0	0
Ifosfamid	0	0	1,9

10. Zusammenfassung

Zytostatika kommen seit Jahren erfolgreich bei der Therapie von Krebs- und Autoimmunerkrankungen zum Einsatz. Nichtsdestotrotz sind diese Substanzen kanzerogen, mutagen und haben reproduktionstoxisches Potential. Insbesondere Beschäftigte im Gesundheitswesen sind diesen Gefahrstoffen vermehrt ausgesetzt.

Ziel dieser Studie war es, durch tägliche Wisch- und Urinproben Kontaminationen der Zytostatika 5-FU, Pt, CP und IF im stationären Bereich von Krebspatienten nachzuweisen. Eine potentielle Aufnahme von Zytostatika während des Umgangs mit Chemotherapie-Patienten/-innen wurde durch Biomonitoring des Urins von Pflegekräften und Ärzten-/Ärztinnen überprüft.

Zwei stationär-onkologische Stationen wurden für jeweils eine Woche beprobt. In den insgesamt 237 Wischproben zeigten sich zum Teil erhebliche Zytostatika-Rückstände. Ein hoher Prozentsatz der Wischproben wurde positiv auf Zytostatika getestet (97% der 78 Pt-Proben, 76% der 83-FU-Proben, 28% der 76 CP-Proben, 13% der 76 IF-Proben). Hohe Flächenkontamination zeigten sich unter anderem auf dem Bedienfeld des Steckbeckenspülers (Pt $\approx 181.000 \text{ pg/cm}^2$) und der Haut eines stationären Patienten nach der Applikation einer Zytostatika-Infusion (CP 259 pg/cm^2). Zudem fanden sich nach der Vorbereitung und Applikation von Zytostatika-Infusionen Rückstände auf Einmalhandschuhen.

Trotz der hohen Flächenbelastungen zeigten sich keine Rückstände im Urin der Beschäftigten für 5-FU, CP und IF (LOD: 0.05 µg/L für CP/IF, 0.2 µg/L für FBAL). Pt hingegen wurde in allen Urinproben nachgewiesen (Mittelwert: 2,3, Standardabweichung $1,9 \text{ ng/L}$), stellte jedoch die natürliche Hintergrundbelastung der unbelasteten Bevölkerung dar. Lediglich bei zwei Probanden fanden sich jeweils eine Urinprobe leicht oberhalb des Referenzwertes von 10 ng/L .

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass Beschäftigte durch die Umsetzung von Schutzmaßnahmen, vor allem durch das Tragen von Handschuhen, wirksam

einer systemischen Aufnahme von Zytostatika entgegenwirken können. Dennoch sollte aufgrund der teilweise hohen Flächenbelastungen die Arbeitspraxis zur sichereren Handhabung mit Zytostatika weiter optimiert werden, um die Kontamination und somit das Expositionsrisiko der Beschäftigten, aber auch ungeschützter Personen im stationären Umfeld (Angehörige, Reinigungskräfte), zu minimieren.

11. Literaturverzeichnis

1. N.N., *Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2017.*
2. Hanahan, D.e.a., *The Hallmarks of Cancer.* Cell , Volume 100 , Issue 1 , 57 - 70, 2000.
3. Schulte-Hermann R., P.W., *Mehrstufenprozess der Kanzerogenese und chemische Kanzerogenese.* In: Hiddemann W., Bartram C. (eds) *Die Onkologie.* Springer, Berlin, Heidelberg. 2010.
4. Karow, T. and R. Lang-Roth, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie & Toxikologie.* 25. Auflage, Autor und Herausgeber: Karow, T., Pulheim, p. 939-943. 2017.
5. Boiano, J.M., A.L. Steege, and M.H. Sweeney, *Adherence to Precautionary Guidelines for Compounding Antineoplastic Drugs: A Survey of Nurses and Pharmacy Practitioners.* J Occup Environ Hyg, 2015. **12**(9): p. 588-602.
6. Hon, C.Y., et al., *Antineoplastic drug contamination in the urine of Canadian healthcare workers.* Int Arch Occup Environ Health, 2015. **88**(7): p. 933-41.
7. Cavallo, D., et al., *Evaluation of genotoxic effects induced by exposure to antineoplastic drugs in lymphocytes and exfoliated buccal cells of oncology nurses and pharmacy employees.* Mutat Res, 2005. **587**(1-2): p. 45-51.
8. McDiarmid, M.A., et al., *Chromosome 5 and 7 abnormalities in oncology personnel handling anticancer drugs.* J Occup Environ Med, 2010. **52**(10): p. 1028-34.
9. Sessink, P.J., et al., *Environmental contamination and assessment of exposure to antineoplastic agents by determination of cyclophosphamide in urine of exposed pharmacy technicians: is skin absorption an important exposure route?* Arch Environ Health, 1994. **49**(3): p. 165-9.
10. Fransman, W., R. Vermeulen, and H. Kromhout, *Dermal exposure to cyclophosphamide in hospitals during preparation, nursing and cleaning activities.* Int Arch Occup Environ Health, 2005. **78**(5): p. 403-12.
11. Fransman, W., et al., *Nurses with dermal exposure to antineoplastic drugs: reproductive outcomes.* Epidemiology, 2007. **18**(1): p. 112-9.
12. Dranitsaris, G., et al., *Are health care providers who work with cancer drugs at an increased risk for toxic events? A systematic review and meta-analysis of the literature.* J Oncol Pharm Pract, 2005. **11**(2): p. 69-78.

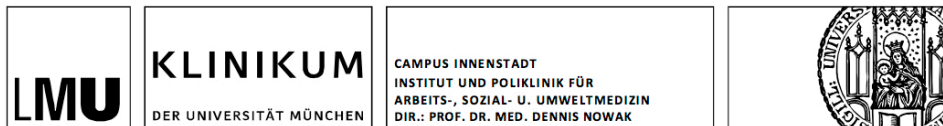
13. Connor, T.H., et al., *Reproductive health risks associated with occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings: a review of the evidence*. J Occup Environ Med, 2014. **56**(9): p. 901-10.
14. Moretti, M., et al., *Micronuclei and chromosome aberrations in subjects occupationally exposed to antineoplastic drugs: a multicentric approach*. Int Arch Occup Environ Health, 2015. **88**(6): p. 683-95.
15. N.N., *Fachinformation Efudix® 5% Creme*. Stand: November 2015. MEDA Pharma GmbH & Co. KG, Bad Homburg. Zulassungsnummer: 6029133.00.00.
16. Diasio, R.B. and B.E. Harris, *Clinical pharmacology of 5-fluorouracil*. Clin Pharmacokinet, 1989. **16**(4): p. 215-37.
17. N.N., *Fachinformation 5-FU medac 50 mg/ml*. Stand: März 2014. Medac, Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Wedel. Zulassungsnummer: 41196.00.00.
18. Saif, M.W., K.N. Syrigos, and N.A. Katirtzoglou, *S-1: a promising new oral fluoropyrimidine derivative*. Expert Opin Investig Drugs, 2009. **18**(3): p. 335-48.
19. Freissmuth, M., Offermanns, S. und Böhm, S., *Pharmakologie und Toxikologie*. 2012, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. 2012.
20. Graham, M.A., et al., *Clinical pharmacokinetics of oxaliplatin: a critical review*. Clin Cancer Res, 2000. **6**(4): p. 1205-18.
21. Gerl, A. and R. Schierl, *Urinary excretion of platinum in chemotherapy-treated long-term survivors of testicular cancer*. Acta Oncol, 2000. **39**(4): p. 519-22.
22. N.N., *Fachinformation Cisplatin 0,5 mg/ml Lösung medac*. Stand: Januar 2014. Medac, Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Wedel. Zulassungsnummer: 3381.00.00.
23. Boddy, A.V. and S.M. Yule, *Metabolism and pharmacokinetics of oxazaphosphorines*. Clin Pharmacokinet, 2000. **38**(4): p. 291-304.
24. N.N., *Fachinformation Cyclophosphamid Trockensubstanz 500 mg/1 g/2 g*. Stand: Januar 2015. Baxter Oncology GmbH, 33790 Halle/Westfalen. Zulassungsnummer: 29466.01.00.
25. Sladek, N.E., *Metabolism of oxazaphosphorines*. Pharmacol Ther, 1988. **37**(3): p. 301-55.
26. N.N., *Fachinformation Holoxan Baxter Oncology*. Stand: Januar 2015. Baxter Oncology GmbH Halle/Westfalen. Zulassungsnummer: 17803.00.00.

27. Schmaus, G., R. Schierl, and S. Funck, *Monitoring surface contamination by antineoplastic drugs using gas chromatography-mass spectrometry and voltammetry*. Am J Health Syst Pharm, 2002. **59**(10): p. 956-61.
28. Schierl, R., et al., *Environmental contamination by cyclophosphamide preparation: Comparison of conventional manual production in biological safety cabinet and robot-assisted production by APOTECACHemo*. J Oncol Pharm Pract, 2016. **22**(1): p. 37-45.
29. Bohlandt, A., et al., *Cleaning Efficiencies of Three Cleaning Agents on Four Different Surfaces after Contamination by Gemcitabine and 5-fluorouracile*. J Occup Environ Hyg, 2015. **12**(6): p. 384-92.
30. Ensslin, A.S., et al., *Urinary platinum in hospital personnel occupationally exposed to platinum-containing antineoplastic drugs*. Int Arch Occup Environ Health, 1994. **65**(5): p. 339-42.
31. Schierl, R. and K. Hauff, *Oxazaphosphorines: cyclophosphamide and ifosfamide*. In: Angerer, J., Schaller, K.H. (Eds.), *Analyses of Hazardous Substances in Biological Materials*, Vol. 8. Wiley-VCH, Weinheim, pp. 221–238, ISBN 3-257-27791-9. 2002.
32. R., S. and F. E., *Bestimmung von alpha-fluoro-beta-alanin (FBAL) im Urin*. In: Goen T., Hartwig A. (Eds.), *The MAK-collection for occupational health and safety, Part IV: biomonitoring methods*, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Wiley-VCH, Weinheim, in press. 2017.
33. Schierl, R., *Urinary platinum levels associated with dental gold alloys*. Arch Environ Health, 2001. **56**(3): p. 283-6.
34. Becker, K., et al., *German Environmental Survey 1998 (GerES III): environmental pollutants in the urine of the German population*. Int J Hyg Environ Health, 2003. **206**(1): p. 15-24.
35. Janes, A., et al., *Environmental Contamination with Cyclophosphamide, Ifosfamide, and Methotrexate: A Study of 51 Canadian Centres*. Can J Hosp Pharm, 2015. **68**(4): p. 279-89.
36. Kopp, B., R. Schierl, and D. Nowak, *Evaluation of working practices and surface contamination with antineoplastic drugs in outpatient oncology health care settings*. Int Arch Occup Environ Health, 2013. **86**(1): p. 47-55.
37. Sugiura, S., et al., *Multicenter study for environmental and biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide in Japan*. J Oncol Pharm Pract, 2011. **17**(1): p. 20-8.
38. Hedmer, M., et al., *Environmental and biological monitoring of antineoplastic drugs in four workplaces in a Swedish hospital*. Int Arch Occup Environ Health, 2008. **81**(7): p. 899-911.

39. Roland, C., N. Caron, and J.F. Bussieres, *Multicenter study of environmental contamination with cyclophosphamide, ifosfamide, and methotrexate in 66 Canadian hospitals: A 2016 follow-up study*. J Occup Environ Hyg, 2017. **14**(8): p. 661-669.
40. Kibby, T., *A review of surface wipe sampling compared to biologic monitoring for occupational exposure to antineoplastic drugs*. J Occup Environ Hyg, 2017. **14**(3): p. 159-174.
41. Berruyer, M., et al., *Multicenter study of environmental contamination with antineoplastic drugs in 36 Canadian hospitals: a 2013 follow-up study*. J Occup Environ Hyg, 2015. **12**(2): p. 87-94.
42. Viegas, S., et al., *Antineoplastic drugs contamination of workplace surfaces in two Portuguese hospitals*. Environ Monit Assess, 2014. **186**(11): p. 7807-18.
43. Turci, R., et al., *Biological and environmental monitoring of hospital personnel exposed to antineoplastic agents: a review of analytical methods*. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2003. **789**(2): p. 169-209.
44. Brouwers, E.E., et al., *Monitoring of platinum surface contamination in seven Dutch hospital pharmacies using inductively coupled plasma mass spectrometry*. Int Arch Occup Environ Health, 2007. **80**(8): p. 689-99.
45. Fransman, W., et al., *A pooled analysis to study trends in exposure to antineoplastic drugs among nurses*. Ann Occup Hyg, 2007. **51**(3): p. 231-9.
46. Yoshida, J., et al., *Use of a closed system device to reduce occupational contamination and exposure to antineoplastic drugs in the hospital work environment*. Ann Occup Hyg, 2009. **53**(2): p. 153-60.
47. Yoshida, J., et al., *Association between occupational exposure and control measures for antineoplastic drugs in a pharmacy of a hospital*. Ann Occup Hyg, 2013. **57**(2): p. 251-60.
48. Sottani, C., et al., *An analysis to study trends in occupational exposure to antineoplastic drugs among health care workers*. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2010. **878**(27): p. 2593-605.
49. Sottani, C., et al., *Occupational exposure to antineoplastic drugs in four Italian health care settings*. Toxicol Lett, 2012. **213**(1): p. 107-15.
50. Ramphal, R., et al., *Occupational exposure to cyclophosphamide in nurses at a single center*. J Occup Environ Med, 2014. **56**(3): p. 304-12.
51. Hon, C.Y., et al., *Antineoplastic drug contamination on the hands of employees working throughout the hospital medication system*. Ann Occup Hyg, 2014. **58**(6): p. 761-70.

12. Anhang

12.1 Fragebogen Mitarbeiter



Klinikum der Universität München - Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
Ziemssenstraße 1, 80336 München

Fragebogen zur Exposition der Mitarbeiter/-innen

Bitte Fragebogen erst am Ende der Studienwoche ausfüllen!

Fragebogen-Nr: _____

1. Angaben zu Ihrer Person:

Name, Vorname: _____

Geburtsdatum: _____

Berufsgruppe: ☐ Krankenschwester/-pfleger ☐ Arzt/Ärztin

2. Fortbildungen

2. Wie regelmäßig werden Sie zu sicherheitsrelevanten Fragen im Umgang mit Zytostatika geschult?

2 mal pro Jahr und häufiger <input type="checkbox"/>	1 mal pro Jahr <input type="checkbox"/>	1 mal in zwei Jahren <input type="checkbox"/>	Seltener als alle zwei Jahre <input type="checkbox"/>	nie <input type="checkbox"/>
--	--	--	---	---------------------------------

3. Zubereitung von Zytostatika

Welche Zytostatika haben Sie in der Studienwoche am häufigsten appliziert (Wirkstoff, Applikationsform)?

Wirkstoff	Applikationsform z.B. Infusion, Pumpe, Spritze	Anzahl
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		
7.		

ALLE ANGABEN UNTERLIEGEN DEM DATENSCHUTZ!

4. Verabreichung von Zytostatika

Seit wie vielen Jahren haben Sie beruflich Umgang mit Zytostatika?

5. Unbeabsichtigte Freisetzung von Zytostatika

5.1 Kam es in den letzten 4 Wochen zu einer unbeabsichtigten Freisetzung von Zytostatika (z.B. Bruch, Auslaufen)?

nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/>	vor _____ Tagen vor----- Wochen
----------------------------------	--------------------------------	------------------------------------

5.2 Wurde zur Beseitigung ein Dekontaminationsset benutzt?

☐ ja ☐ nein

6. Hautkontakt

Kam es bei Ihnen in der Studienwoche zu direktem Hautkontakt mit Zytostatika (z.B. mit Tropfen aus der Infusion, Kontakt mit Schweiß, Erbrochenem, Urin des Patienten)?

nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/>	Kontakt mit: _____
----------------------------------	--------------------------------	-----------------------

7. Persönliche Schutzmaßnahmen

7.1 Welche persönlichen Schutzmaßnahmen werden zur Vermeidung von Zytostatika-Kontakt durchgeführt?

	Medizinische Handschuhe zum einmaligen Gebrauch	Zytostatika-Handschuhe
Auspacken und Vorbereitung der Zubereitung	<input type="checkbox"/> immer <input type="checkbox"/> meistens <input type="checkbox"/> selten <input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> immer <input type="checkbox"/> meistens <input type="checkbox"/> selten <input type="checkbox"/> nie
Anschließen des Infusionssystems am Patienten	<input type="checkbox"/> immer <input type="checkbox"/> meistens <input type="checkbox"/> selten <input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> immer <input type="checkbox"/> meistens <input type="checkbox"/> selten <input type="checkbox"/> nie

Abnahme und Entsorgung des Infusionssystems	<input type="checkbox"/> immer <input type="checkbox"/> meistens <input type="checkbox"/> selten <input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> immer <input type="checkbox"/> meistens <input type="checkbox"/> selten <input type="checkbox"/> nie
Umgang mit Patientenausscheidungen (Kot, Urin, Erbrochenem)	<input type="checkbox"/> immer <input type="checkbox"/> meistens <input type="checkbox"/> selten <input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> immer <input type="checkbox"/> meistens <input type="checkbox"/> selten <input type="checkbox"/> nie
Pflege des Patienten (Waschen, Bettwechsel)	<input type="checkbox"/> immer <input type="checkbox"/> meistens <input type="checkbox"/> selten <input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> immer <input type="checkbox"/> meistens <input type="checkbox"/> selten <input type="checkbox"/> nie

7.2 Werden Handschuhe nach Beenden der jeweiligen Tätigkeit ausgezogen, bevor Tätigkeiten ohne Kontaminationsgefahr begonnen werden?

immer	meistens	selten	nie
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8. Hintergrundbelastung mit Platin

Zahnfüllungen oder –brücken aus Gold enthalten aufgrund ihrer Zusammensetzung auch geringste Mengen von Platin. Daher lassen sich bei den betroffenen Personen gelegentlich minimale und gesundheitlich unbedenkliche Platinrückstände im Urin nachweisen, die nicht durch Exposition gegenüber platinhaltigen Zytostatika verursacht sind.

Sind bei Ihnen Zahnsanierungen mit Goldinlays oder Goldüberkronungen vorhanden?

<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja: Wieviele?: _____
-------------------------------	---

12.2 Fragebogen Patienten



Klinikum der Universität München - Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
Ziemssenstraße 1, 80336 München

Patienten-Formular zur Chemotherapie

Formular-Nr.: _____

Angaben zu Ihrer Person:

Name: _____

Geburtsdatum: _____

Fragen zum aktuellen Therapieschema:

Chemotherapie-Schema: _____

Dosierung: _____

Datum der letzte Zytostatika-Gabe im aktuellen Zyklus: _____

Ich erkläre mich einverstanden, dass Information über die aktuelle Chemotherapie

(Schema, Wirkstoffe, Dosis) vom behandelnden Stationsarzt eingeholt werden darf

☐ nein

☐ ja: Behandelnder Stationsarzt: _____

ALLE ANGABEN UNTERLIEGEN DEM DATENSCHUTZ!

13. Danksagung

Mein Dank geht an Herrn Prof. Dr. med. Dennis Nowak für die Überlassung des interessanten Themas, sowie die Bereitstellung der Arbeitsmöglichkeiten im Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, die mir die Anfertigung dieser Dissertation ermöglichte.

Herrn Dr. rer. nat. Rudolf Schierl gilt mein besonderer Dank, der diese Arbeit in jeder Hinsicht herausragend betreute. Vom Beginn bis zur Fertigstellung dieser Arbeit stand er mir jederzeit hilfsbereit und engagiert zur Seite.

Bei Frau Dr. med. Antje Böhlandt und Herrn Dr. rer. nat. Stefan Rakete bedanke ich mich für die umfassende und zielorientierte Unterstützung in jeder Phase der Entstehung dieser Arbeit.

Ganz besonders danke ich Frau Elke Fischer, Herrn Stefan Gröbmair und Herrn Isak Qorolli für die Durchführung der Wischproben- und Urinproben-Analysen.

Mein Dank gilt auch den onkologischen Krankenhauseinrichtungen für ihre Teilnahme an dieser Studie und die gute Kooperation.

Bedanken möchte ich mich bei der Lieselotte und Dr. Karl Otto Winkler-Stiftung für Arbeitsmedizin, die mein Forschungsvorhaben durch ein Promotionsstipendium finanziell unterstützt hat.

Meinen Eltern danke ich dafür, dass sie mir die Durchführung dieser Arbeit in jeglicher Hinsicht erleichtert haben und mich dabei uneingeschränkt unterstützt und motiviert haben.

Eidesstattliche Versicherung

Koller, Michael

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Zytostatika-Belastung des klinischen Personals durch stationäre Krebspatienten“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 04.04.2019

Ort, Datum

Michael Koller

Unterschrift Doktorandin/Doktorand